EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr JACQUES PARISOT

Professeur

~~[illegible]~~'AGRÉGÉ DE MÉDECINE

A LA FACULTÉ DE NANCY

LAURÉAT DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

NANCY

ÉTABLISSEMENTS ALBERT BARBIER, IMPRIMEUR

4, QUAI CHOISEUL, 4

—

1913

TITRES

Admissible au Concours d'Agrégation.
(Médecine générale, 1910).

Chargé des fonctions d'Agrégé de Médecine à la Faculté de Nancy depuis 1910. (Arrêté ministériel du 22 novembre 1910).

Chef des Travaux de Consultation des Cliniques médicales à la Faculté de Nancy depuis 1910.

Médecin Expert prés les Tribunaux (1912).

Préparateur de Physiologie à la Faculté de Nancy, concours de 1902 (1902-1906).

Externe des Hôpitaux de Nancy, concours de 1902 (1902-1904).

Interne des Hôpitaux de Nancy, concours de 1904 (1904-1906).

Chef de Clinique Médicale à la Faculté de Nancy, concours de 1906 (1906-1910).

Docteur en Médecine (1907).

RÉCOMPENSES

Lauréat de l'Institut :

Prix Godard (1912).

Lauréat de l'Académie de Médecine :

Prix Mathieu Bourceret (1908).
Prix de l'Académie — Mention très honorable — (1910).

Lauréat de la Faculté de Médecine de Nancy :

Prix de Physiologie (1902).
Prix de Médecine (1903).
Prix de l'Internat dit Prix Bénit (1906).
Prix de Thèse (1907).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre correspondant de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.
Membre de la Société de Médecine de Nancy.
Membre de la Réunion Biologique de Nancy.
Membre de l'Association des Anatomistes.
Membre de l'Association des Médecins de Langue Française.

ENSEIGNEMENT

Conférences pratiques de Physiologie. — *Laboratoire de M. le Professeur Meyer* (1904-1906).

Conférences de Clinique médicale et de Pathologie. — *Service de M. le Professeur Spillmann* (1906-1910).
(Pendant l'année scolaire ou les vacances universitaires).

Conférences de Clinique médicale et de Pathologie. — *Service de M. le Professeur Schmitt* (1910-1912).

Suppléances de Clinique médicale pendant les vacances universitaires des années 1911 et 1912. — *Service de M. le Professeur Schmitt*.

Clinique propédeutique, à la Maison Marin. (Dépendance de l'Hôpital civil). [Semestre d'hiver 1911-1912].

Conférences de propédeutique médicale. (Semestre d'été 1912).
(*Objet du cours :* Les nouvelles méthodes de diagnostic et d'exploration clinique)

Exercices pratiques (diagnostic ; art de formuler) aux consultations médicales de l'Hôpital civil, 1910, 1911 et 1912).

Conférences de Médecine Légale au Laboratoire de Médecine Légale (1912).

Chargé des conférences ~~de~~ Pathologie générale
(Cours 1913-1914)

Officier d'Académie (juillet 1909).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

1. **Mesure de la capacité fonctionnelle du rein par la comparaison des résultats fournis par la sphygmotonométrie et la cryoscopie urinaire.** (En collaboration avec M. Finck). *Congrès de Liège*, septembre 1905. *Revue médicale de l'Est*, 1er décembre 1905, p. 732.

2. **De la cholécystite suppurée chez le vieillard. Fistule abdominale et abcès du foie.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Revue médicale de l'Est*, 1er et 15 juin, 15 juillet 1905, 1 planche hors texte.

3. **Fracture spontanée de la rotule au cours du tabes dorsalis** (avec 2 planches). (En collaboration avec M. Perrin). — *Province médicale*, n° 9, 3 mars 1906.

4. **Paraplégies syphilitiques. Nécessité du diagnostic étiologique et d'un traitement précoce, intensif et prolongé.** (En collaboration avec M. Perrin). *Revue médicale de l'Est*, 1er, 15 février, 1er mars, 1er avril 1906.

5. **Thrombose du plexus périvésical et embolie pulmonaire.** (En collaboration avec M. Perrin). — *Société de Médecine*, 24 janvier 1906. *Revue médicale de l'Est*, 1er mai 1906.

6. **Abcès cérébral, méningite purulente et abcès rachidien au cours d'une broncho-pneumonie.** (En collaboration avec M. Perrin). — *Société de Médecine*, 14 février 1906. *Revue médicale de l'Est*, 15 mai 1906.

7. **Les phosphates urinaires dans la paralysie agitante.** (En collaboration avec M. Robert). — *Société de Biologie*, 23 juin 1906, t. LX, p. 1084.

8. **Action physiologique de la scopolamine sur l'excitabilité nerveuse et musculaire.** — *Société de Biologie*, 23 juin 1906, t. LX, p. 1085.

9. **Abcès multiples de la rate, du foie et abcès cérébraux et cérébelleux.** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Spillmann). — *Société de Médecine de Nancy*, 25 juillet 1906.

10. **Un cas de tumeur de la protubérance.** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Spillmann). — *Société de Médecine de Nancy*, 25 juillet 1906.

11. **Myélite syphilitique à forme de sclérose en plaques.** — (En collaboration avec M. Perrin). — *Société de Médecine de Nancy*, 25 juillet 1906.

12. **Le tremblement dans la maladie de Parkinson.** — *Revue médicale de l'Est*, (avec 1 planche), 1er septembre 1906, p. 538-552.

13. **Complications pulmonaires et pleurales des corps étrangers des bronches, latents ou méconnus** (1 planche). (En collaboration avec M. Perrin). — *Presse médicale*, 8 septembre 1905, n° 72, p. 575.

14. **Hémorragie protubérantielle.** (En collaboration avec M. Perrin). *Société de Médecine*, 23 mai 1906. *Revue médicale de l'Est*, 15 septembre 1906, p. 585.

15. **Lésions osseuses au cours du rhumatisme chronique déformant polyarticulaire.** (En collaboration avec M. Perrin). — *Société de Médecine*, 23 mai 1906. *Revue médicale de l'Est*, 15 septembre 1906, p. 587.

16. **Action de la scopolamine sur le système nerveux et les muscles.** — *Journal de physiologie et de pathologie générale* (avec 7 planches), 15 septembre 1906.

17. **Un cas de pleurésie consécutive aux oreillons** (En collaboration avec M. Perrin). — *Province médicale*, 27 septembre 1906, n° 48, p. 448.

18. **Arthrite suppurée primitive à staphylocoques.** (En collaboration avec MM. Perrin et Joyeux). — *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, octobre 1906.

19. **Action thérapeutique de la scopolamine dans la maladie de Parkinson.** (Etude de physiologie clinique). — *Revue médicale de l'Est*, octobre et novembre 1906.

20. **Reins polykystiques** (En collaboration avec M. le professeur L. Spillmann) — *Société de Médecine de Nancy*, 28 novembre 1906.

21. **Etude sur le tremblement essentiel héréditaire** — *Mémoire présenté au Concours pour le prix de l'Internat*, 1906.

22. **Le diagnostic des anévrismes et de leur siège par la méthode graphique.** — *Mémoire présenté au Concours pour le prix de l'Internat*, 1906.

23. **Le traitement de l'insuffisance ovarienne par l'extrait de corps jaune de l'ovaire. Etude comparée de ses effets et de ceux produits par l'extrait ovarien total.** — *Société de Médecine de Nancy*, 1906.

24. **Un cas de sarcome du poumon** (sarcome primitif). — *Société de Médecine de Nancy*, 28 novembre 1906.

25. **Pleurésie purulente à tétragènes. Vomique. Guérison.** (En collaboration avec M. Perrin) — *Société de Médecine*, 12 décembre 1906. *Revue médicale de l'Est*, 15 mars 1907.

26. **Parotidite à tétragènes dans la convalescence d'une pneumonie double.** (En collaboration avec M. Perrin) — *Société de Médecine. Revue médicale de l'Est*, 15 mars 1907.

27. **Essai d'opothérapie chez les diabétiques.** (En collaboration avec M. Perrin) — *Province médicale*, 20 avril 1907.

28. **La pression artérielle dans deux cas de myxœdème.** (En collaboration avec M. Jeandelize). — *Société de Biologie*, 27 avril 1907

29. **A propos de la technique de la sphygmomanométrie chez l'animal.** — *Société de Biologie*, 27 avril 1907

30. **De l'utilité des nouveaux procédés d'exploration clinique pour le diagnostic des tumeurs du poumon** (En collaboration avec M. le professeur agrégé L. Spillmann). *Province médicale*, 4 mai 1907.

31. **Action de l'extrait d'hypophyse dans quelques maladies.** — *Revue médicale de l'Est*, 15 mai-15 juin 1907

32. **Pression artérielle et glandes à sécrétion interne.** (Foie, reins, hypophyse, surrénales). — *Essai de pathologie expérimentale Préface de M. le professeur H. Roger* — 1 volume in-8°, 560 pages, 11 figures et 4 planches hors texte. J.-B. Baillière, éditeur, Paris. — Travail couronné par la *Faculté de Médecine de Nancy* (Prix de Thèse 1907) et par l'*Académie de Médecine* (Prix M. Bourceret, 1908).

33. **De l'érysipèle chez le vieillard.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Revue médicale de l'Est*, 1er et 15 octobre 1907

34. **Action de l'extrait d'hypophyse dans la maladie de Basedow.** — *Congrès français de médecine*, Paris, octobre 1907

35. **Action sur les vaisseaux de l'adrénaline employée simultanément avec les vaso-dilatateurs iodés.** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Etienne). — *Congrès français de médecine* Paris, octobre 1907.

36. **De la pression artérielle dans le goitre et l'insuffisance thyroïdienne.** (En collaboration avec M. Jeandelize) — *Congrès français de médecine*, Paris, octobre 1907.

37. **Lésions expérimentales du foie.** (En collaboration avec M. Harter). — *Société de Biologie*, 11 novembre 1907, p. 530

38. **Etude physiologique et anatomique des capsules surrénales chez les tuberculeux** (En collaboration avec M. Lucien) — *Société de Biologie*, 11 nov 1907, p. 525.

39. **Néphrites expérimentales.** (En collaboration avec M. Harter). — *Société de Biologie*, 10 décembre 1907, p. 829.

40. **Lésions des capsules surrénales consécutives à des altérations expérimentales du rein et du foie.** (En collaboration avec M. Harter). — *Société de Biologie*, 10 décembre 1907, p. 821.

41. **Néoplasme primitif du médiastin** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Spillmann). — *Société de Médecine de Nancy*, 27 novembre 1907. *Revue médicale de l'Est*, 1er janvier 1908.

42. **Reins polykystiques.** — (En collaboration avec M. le professeur agrégé Spillmann). — *Société de Médecine de Nancy*, 11 décembre 1907. *Revue médicale de l'Est*, 15 février 1908.

43. **Apparition de symptômes urémiques sous l'influence du chlorure de sodium chez les animaux atteints de néphrite.** — *Société de Biologie*, 27 janvier 1908, p. 246.

44. **Deux types d'anévrismes expérimentaux de l'aorte.** (En collaboration avec MM. G. Étienne et Lucien). — *Société de Biologie*, 27 janvier 1908, p. 244.

45. **Note sur les rapports entre les lésions de l'athérome expérimental et spontané.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Biologie*, 18 février 1908, p. 467.

46. **Considérations relatives à la pathogénie du rein polykystique.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Médecine*, 11 décembre 1907. *Revue médicale de l'Est*, 1er février 1908.

47. **La pathogénie du rein polykystique.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Revue médicale de l'Est*, 15 février 1908, p. 118-122.

48. **Athérome aortique et extrait d'hypophyse** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Étienne). — *Société de Biologie*, 7 avril 1908, p. 750.

49. **Action de l'extrait de thymus sur la pression artérielle.** — *Société de Biologie*, 7 avril 1908, p. 749.

50. **Étude physiologique et anatomique du thymus dans l'athrepsie.** — (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Biologie*, 7 avril 1900, p. 747.

51. **L'athérome spontané chez le lapin ; sa fréquence et ses caractères généraux.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Biologie*, 11 mai 1908, p. 917.

52. **Les lésions de l'athérome expérimental et spontané chez le lapin.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Biologie*, 11 mai 1908.

53. **Un cas de sarcome primitif du médiastin.** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Spillmann). — *Société de Médecine de Nancy*, 26 février 1908. *Revue médicale de l'Est*, 15 mai 1908.

54. **Ectopie du cœur dans la plèvre par suite de rupture du péricarde.** (En collaboration avec M. le professeur P. Spillmann). — *Province médicale*, n° 22, 30 mai 1908 (avec 2 planches).

55. **Lésions des capsules surrénales et résultats produits par l'opothérapie dans trois cas de maladie d'Addison.** (En collaboration avec M. le professeur agrégé L. Spillmann). *Société de Médecine de Nancy*, 26 février 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er juin 1908.

56. **Les composés iodés jouissent-ils de propriétés anti-athéromatisantes. Recherches expérimentales.** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Étienne). — *Société de Médecine de Nancy*, 26 février 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er juin 1908.

57. **Reins polykystiques et microkystes du foie.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Médecine de Nancy*, 10 juin 1908.

58. **Hypertension artérielle et hypertrophie du cœur. Hyperplasie hypophysaire et surrénale.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Médecine de Nancy*, 4 mars 1908. *Revue médicale de l'Est*, 15 juin 1908.

59. **Les surrénales et la pression artérielle dans un cas de néphrite chronique avec athérome intense généralisé et hypertrophie cardiaque** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Médecine de Nancy*, 4 mars 1908. *Revue médicale de l'Est*, 15 juin 1908.

60. **Action de la scopolamine sur les différents tremblements.** — *Société de Médecine de Nancy*, 4 mars 1908. *Revue médicale de l'Est*, 15 juin 1908.

61. **La chlorure de baryum dans les cardiopathies.** — *Société de Médecine de Nancy*, 11 mars 1908. *Revue médicale de l'Est*, 15 juin 1908.

62. **Variations pondérales consécutives à la thymectomie chez le lapin.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, Nancy, 10 juillet 1908, p. 261.

63. **Athérome expérimental par injections répétées de chlorure de baryum.** — *Société de Médecine*, 11 mars 1908. *Revue médicale de l'Est*, 15 juillet 1908.

64. **Hypertrophie de l'hypophyse dans quatre cas de goitre.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Médecine de Nancy*, 25 mars 1908 *Revue médicale de l'Est*, 15 juillet 1908.

65. **Hypertension artérielle, hypertrophie du cœur, hyperplasie hypophysaire et surrénale.** — *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, juillet 1908.

66. **Hypertrophie de l'hypophyse et cancer du corps thyroïde.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Médecine de Nancy*, 22 juillet 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er décembre 1908.

67. **Influence de la thymectomie sur la croissance.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Médecine de Nancy*, 22 juillet 1908.

68. **Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. Comparaison avec l'action de l'adrénaline.** (En collaboration avec M. le Professeur agrégé Etienne) — *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, n° 4, juillet 1908.

69. **Hypertrophie hypophysaire dans un cas de thyroïdectomie incomplète chez l'homme.** (En collaboration avec M. Harter). — *Société de Médecine de Nancy*, 25 mars 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er août 1908.

70. **Pression artérielle et artério-sclérose. Recherches cliniques et expérimentales sur leurs rapports.** (En collaboration avec M le Professeur agrégé Etienne). — *Communication au Congrès de médecine de Genève*, septembre 1908.

71. **Action de l'extrait de corps jaune de l'ovaire dans 3 cas de goitre, basedowifiés à la ménopause.** — *Société de Médecine de Nancy*, 20 mai 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er août 1908

72. **Anévrisme de l'aorte apparu chez une femme de 29 ans, 6 ans après l'infection syphilitique.** (En collaboration avec M le Professeur P. Spillmann). — *Société de Médecine*, 27 mai 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er octobre 1908.

73. **Aplasie cardio-vasculaire et tuberculose des séreuses.** (En collaboration avec M. le professeur Spillmann) — *Société de Médecine*, 27 mai 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er octobre 1908.

74. **Cirrhose atrophique sans ascite et hémorragie mortelle.** — *Société de Médecine de Nancy*, 27 mai 1908. *Revue médicale de l'Est*, 1er octobre 1908.

75. **Le rôle de l'élévation de la pression artérielle dans l'étiologie de l'athérome.** (En collaboration avec M. le Professeur agrégé Etienne). — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 novembre 1908.

76. **La pathogénie de l'athérome d'après l'étude de ses lésions expérimentales et spontanées.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Province médicale*, 21 novembre 1908.

77. **Variations pondérales de l'hypophyse consécutivement à la thyroïdectomie.** (En collaboration avec M Lucien). — *Société de Biologie*, 10 décembre 1908.

78. **Influence de la thyroïdectomie sur la pression artérielle chez le lapin.** (En collaboration avec M Jeandelize) — *Société de Biologie*, 10 décembre 1908.

79. **Athérome expérimental et athérome spontané. Etude anatomo-pathologique de leurs rapports.** (En collaboration avec M. Lucien) — *Presse médicale*, 6 janvier 1909

80. **Action sur la pression artérielle du sérum du lapin thyroïdectomisé.** (En collaboration avec M. Jeandelize). — *Société de Biologie*, 18 janvier 1909, p. 273.

81. **Modifications du poids de la thyroïde après la thymectomie.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Biologie*, 16 février 1909, p. 406

82. **Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie.** (En collaboration avec MM. LUCIEN et JEANDELIZE). — *Société de Biologie*, 30 mars 1909.

83. **Myxœdème fruste et infantilisme d'origine testiculaire.** — *Société de Médecine de Nancy*, 24 mars 1909.

84. **Influence sur la thyroïde des injections intra-veineuses répétées d'extrait hypophysaire.** (En collaboration avec M. LUCIEN). — *Société de Biologie*, 30 mars 1909 p. 675.

85. **Modifications de l'appareil squelettique consécutivement à l'ablation du thymus chez le lapin.** (En collaboration avec M. LUCIEN). — *Comptes rendus de l'Association des Anatomistes*, 11e réunion, Nancy 1909, p. 300.

86. **Contribution à l'étude de la glycosurie d'origine nerveuse.** — *Revue médicale de l'Est*, 15 avril 1909.

87. **Méningite cérébro-spinale à méningocoque de Weichselbaum.** (En collaboration avec M. le professeur SPILLMANN). — *Société de Médecine de Nancy*, 21 avril 1909

88. **Des secousses rythmiques de la tête (signe de Musset), au cours de différentes affections. Etude de physiologie clinique.** *Province médicale*, 24 avril 1909.

89. **La persistance du thymus dans la maladie de Basedow. Son rôle dans la pathogénie de cette affection.** (En collaboration avec M. LUCIEN) — *Revue médicale de l'Est*, 1er et 15 mai 1909.

90 **Hypertension céphalo-rachidienne et pression artérielle.** — *Société de Biologie*, 18 mai 1909. p 939.

91. **Méningite tuberculeuse consécutive à une tuberculose utéro-tubo-ovarienne.** (En collaboration avec M. le professeur SPILLMANN). — *Société de Médecine de Nancy*, 9 juin 1909

92. **Mesure de la pression du liquide céphalo-rachidien chez l'homme. Appareils et technique.** — *Société de Médecine de Nancy*, 9 juin 1909.

93. **Recherches sur la toxicité de l'extrait d'hypophyse.** *Société de Biologie*, 15 juin 1909, p. 71.

94. **Sarcome multinodulaire du foie secondaire à un sarcome primitif du poumon.** (En collaboration avec M. LUCIEN). — *Société de Médecine de Nancy*, 23 juin 1909.

95. **Hémorragie sous-arachnoïdienne au cours d'une méningite à pneumocoques.** (En collaboration avec M. LUCIEN). — *Société de Médecine de Nancy*, 23 juin 1909.

96. **La sécrétion interne du thymus. Rôle des corpuscules de Hassal.** (En collaboration avec M. LUCIEN). — *Société de Biologie*, 12 juillet 1909, p. 377.

97. **Action sur la pression artérielle de l'extrait de ganglion lymphatique.** — *Société de Biologie*, 12 juillet 1909, p. 379.

98. **Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré.** (En collaboration avec M. LUCIEN). — *Revue neurologique*, n° 15, 15 août 1909.

99. **La pression du liquide céphalo-rachidien chez l'homme, à l'état normal et pathologique.** *Congrès des aliénistes et des neurologistes*, Nantes, août 1909.

100. **Etude des mouvements respiratoires chez les malades atteints de divers tremblements.** — *Congrès des aliénistes et des neurologistes*, Nantes, août 1909.

101. **Recherche sur le temps perdu du réflexe rotulien.** — *Congrès des aliénistes et neurologistes*, Nantes, août 1909.

102 **Le traitement des néphrites par le sérum de veine rénale.** (En collaboration avec M. le Professeur SPILLMANN) — *Presse médicale*, n° 86, 27 octobre 1909.

103. **Essai de destruction de l'hypophyse par un sérum hypophyso-toxique.** — *Société de Biologie*, 21 novembre 1909, p. 741

104. **L'hémiplégie, complication rare de la fièvre typhoïde.** — *Société de Médecine de Nancy*, 10 novembre 1909.

105. **Gomme des noyaux gris centraux.** — *Société de Médecine de Nancy*, 10 novembre 1909.

106. **Le rôle de la choline dans les effets cardio-vasculaires produits par les sécrétions internes.** — *Société de Biologie*, 21 novembre 1909. *Première note*, p. 749.

107. **Le rôle de la choline dans les effets cardio-vasculaires produits par les sécrétions internes.** — *Société de Biologie*, 21 novembre 1909. *Deuxième note*, p. 751.

108. **Modifications du temps perdu du réflexe rotulien sous l'influence de l'anesthésie.** — *Société de Biologie*, 14 décembre 1909, p. 845.

109. **Le temps perdu du réflexe rotulien dans diverses affections du système nerveux central.** *Société de Biologie*, 14 décembre 1909, p. 843.

110. **La pression artérielle dans les méningites.** — *Société de Médecine de Nancy* et *Revue médicale de l'Est*, 15 janvier 1910.

111. **L'épreuve de la glycosurie alimentaire chez les insuffisants thyroïdiens.** — *Revue médicale de l'Est*, 15 janvier 1910.

112. **Polyurie simple et maladie de Basedow.** — *Revue médicale de l'Est*, 15 janvier 1910

113. **Contribution à l'étude des fonctions du thymus. Son influence sur la croissance, le développement du squelette et l'évolution des organes.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, n° 1, janvier 1910.

114. **Un cas d'érythème polymorphe bulleux.** (En collaboration avec M. le professeur agrégé Spillmann). — *Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 2 décembre 1909

115. **Recherche du bacille et des anticorps chez un fœtus issu de mère tuberculeuse** (En collaboration avec M. Hanns). — *Société de Médecine de Nancy*, 12 janvier 1910.

116. **Le rôle des modifications de pression du liquide céphalo-rachidien dans la symptomatologie de diverses affections. Etude clinique et expérimentale.** *Revue médicale de l'Est*, 15 février et 1er mars 1910.

117. **Proportions adiastématiques du squelette avec développement morphologique normal des organes génitaux externes.** (En collaboration avec MM. Spillmann et Jeandelize). — *Société de Biologie*, 8 mars 1910, p. 561

118. **Le rein possède-t-il une sécrétion interne.** — *Province médicale*, 19 mars 1910, n° 12

119. **Elephantiasis dans la maladie de Basedow.** (En collaboration avec M. Hanns). — *Société de Médecine de Nancy*, 9 mars 1910

120. **Le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie de l'acromégalie.** — *Revue neurologique*, mars 1910.

121. **Le thymus dans les maladies de la première enfance.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Revue médicale de l'Est*, 15 mai 1910

122. **La glycosurie dans la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie.** — *Progrès médical*, 16 avril 1910.

123. **Les thyroïdites aiguës et leurs complications cardio-vasculaires.** — *Presse médicale*, 7 mai 1910

124. **La réaction agglutinante chez le fœtus au cours de la fièvre typhoïde maternelle.** (En collaboration avec M. Hanns). — *Société de Médecine de Nancy*, 27 avril 1910

125. **Le rôle du thymus dans certains états pathologiques d'après les données anatomo-cliniques et physiologiques récentes.** (En collaboration avec M. Lucien). *Gazette des Hôpitaux*, 21 avril 1910.

126. **La glycosurie dans le myxœdème et l'insuffisance thyroïdienne.** — *Progrès médical*, 30 avril 1910.

127. **Diabète et glandes à sécrétion interne.** — *Société de Médecine de Nancy*, mai 1910.

128. **La pression artérielle après la thyroïdectomie.** (En collaboration avec M. Jeandelize). — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 mai 1910.

129. **Les médications opothérapiques applicables au traitement des affections rénales.** (En collaboration avec M. le Professeur agrégé J. Castaigne). — *Journal médical français*, 15 mai 1910

130. **Recherches cliniques et expérimentales sur le mécanisme de la bradycardie ictérique.** — *Communication au Congrès français de Médecine*, Paris, octobre 1910.

131. **L'hypophyse. Physiologie et Pathologie.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Mémoire récompensé par l'Académie de Médecine*. (1re mention au prix de l'Académie, 1910).

132 **L'examen médico-légal des taches de sang par l'anaphylacto-réaction.** — *Communication au Congrès de Médecine légale*, Paris, avril 1911 et *Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale*, août 1911.

133 **Recherches sur la résistance globulaire après anesthésie au chloroforme et à l'éther.** (En collaboration avec M. Heully). — *Société de Médecine de Nancy*, 26 avril 1911 et *Revue médicale de l'Est*, 1er juin 1911.

134. **Etude d'un cas d'ictère hémolytique congénital.** (En collaboration avec M. le Professeur Gross et M. Heully) — *Société de Médecine de Nancy*, 24 mai 1911 et *Revue médicale de l'Est*, 1er juillet 1911.

135 **Les troubles de la fonction génitale chez les diabétiques. Leur pathogénie.** — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1911.

136. **Lésions des glandes génitales chez les diabétiques et chez les animaux rendus expérimentalement glycosuriques.** — *Société de Biologie*, 20 juillet 1911.

137 **Coma diabétique et médication alcaline intraveineuse.** — *Revue médicale de l'Est*, 15 août 1911.

138. **L'acidose par hyperglycémie. Recherches expérimentales.** — *Communication au Congrès français de Médecine*, Lyon, octobre 1911.

139. **Etude sur les rapports de la rate, de l'ictère et de la fragilité globulaire.** — *Communication au Congrès français de Médecine*, Lyon, octobre 1911.

140. **L'opothérapie thyroïdienne.** (En collaboration avec M. le Professeur agrégé Castaigne). — *Journal médical français*, 15 novembre 1911.

141 **Emploi de l'extrait hypophysaire en obstétrique. Quelques essais.** (En collaboration avec M. Spire) — *Société de Médecine de Nancy*, 22 novembre 1911.

142. **La médication hypophysaire en obstétrique. Recherches cliniques et expérimentales.** (En collaboration avec M. Spire). — *Annales de Gynécologie et d'Obstétrique*, décembre 1911 et *Revue médicale de l'Est*, 1er janvier 1912.

143. **Chlorure de calcium et résistance globulaire. Recherches sur le pouvoir antihémolytique du chlorure de calcium.** (En collaboration avec M. Heully). — *Société de Biologie*, 12 décembre 1911.

144. **Transformation du pigment sanguin en pigment biliaire sous l'influence de l'adrénaline.** — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 26 décembre 1911.

145. **Action hémolytique de l'adrénaline.** — *Société de Biologie*, 20 janvier 1912.

146 **Sur le mécanisme de l'action hémolytique de la toluylène-diamine. Rôle du foie et de la rate.** — *Société de Biologie*, 23 janvier 1912.

147. **Parasite flagellé dans un cas de dysenterie (Lamblia intestinalis).** — (En collaboration avec M. Jeannin). — *Revue médicale de l'Est*, 1er mars 1912.

148 **L'opothérapie thymique et parathyroïdienne.** (En collaboration avec MM. Castaigne et Gouraux). — *Journal médical français*, 15 mars 1912.

149 **Hémolyse et globinurie expérimentales.** — *Société de Biologie*, 15 juin 1912.

150. **Recherche et caractérisation de la globine dans les urines.** (En collaboration avec M. Robert). — *Société de Biologie*, 15 juin 1912.

151. **Recherches sur la glycosurie adrénalinique. Sa valeur chez les diabétiques.** *Société de Biologie*, 17 juin 1912, p. 1097.

152. **Modifications de la cellule hépatique sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale prolongée.** (En collaboration avec M. Lucien). — *Société de Biologie*, 26 juin-juillet 1913, p. 365.

153 **Le nanisme cardiaque.** — *Revue médicale de l'Est*, 15 août 1912.

154. **Recherches sur la toxicité des champignons. Leur pouvoir hémolytique.** (En collaboration avec M. Varnier). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* T. 155, p. 620, 30 septembre 1912.

155. **L'oxalémie et l'oxalurie au cours du diabète.** — *Communication au Congrès de Médecine*, Paris, octobre 1912.

156. **Recherches sur le traitement des états hémorragiques et anémiques par le sérum hémopoiétique.** — *Communication au Congrès de Médecine*, Paris, octobre 1912.

157. **L'athérome de l'aorte dans la série animale.** — *Communication au Congrès de Pathologie comparée*, Paris, 16-24 octobre 1912.

158. **Lésions osseuses et fractures spontanées chez le lapin sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale.** — *Société de Biologie*, 12 novembre 1912, p. 536.

159. **Etude de la teneur en chaux du squelette des animaux rendus expérimentalement glycosuriques.** (En collaboration avec M. Robert). — *Société de Biologie*, 12 novembre 1912, p. 538.

160. **Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie. Effet du traitement par la cholestérine.** (En collaboration avec M. Heully). — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 novembre 1912, p. 527.

161. **Modifications de la nutrition générale sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale.** (En collaboration avec M. Mathieu). — *Société de Biologie*, 16 décembre 1912, p. 41.

162. **Effets de la radiothérapie splénique dans l'ictère hémolytique congénital.** (En collaboration avec M. Heully) — *Société de Médecine de Nancy*, 8 janvier 1913.

163. **Hyperglycémie expérimentale et diurèse.** (En collaboration avec M. Mathieu). — *Société de Biologie*, 13 janvier 1913, p. 168.

164. **Essai de traitement de l'ictère hémolytique congénital par la radiothérapie splénique.** (En collaboration avec M. Heully). — *Gazette des Hôpitaux*, 13 février 1913, n° 18.

165. **Le traitement des ictères hémolytiques.** (En collaboration avec M. Heully). — *Semaine médicale*, 19 février 1913, n° 8.

166. **Absorption et élimination du sucre au cours de l'hyperglycémie expérimentale** (En collaboration avec M. Mathieu). — *Société de Biologie*, 17 février 1913, p. 492.

167. **Quelques réactions de l'organisme dans l'hyperglycémie expérimentale.** (En collaboration avec M. Mathieu). — *Société de Biologie*, 17 février 1913, p. 491.

168. **Les conceptions nouvelles sur la pathogénie du goitre exophtalmique.** — *Journal médical français*, 15 mars 1913.

169. **Caractérisation de la globine dans l'urine, en présence des autres albumines urinaires.** (En collaboration avec M. Robert). — *Société de Biologie*, avril 1913.

170. **Etude de quelques cas cliniques de globinurie.** (En collaboration avec M. Robert). *Société de Biologie*, avril 1913.

171. **Lésions osseuses et troubles du métabolisme de la chaux chez les diabétiques.** — *Mouvement médical*, 15 avril 1913.

172. **Sur la présence de l'acide cyanhydrique dans certains champignons.** — (En collaboration avec M. Vernier) — *Bulletin de la Société mycologique de France*, 1913, 2e fasc.

173. **Ankylostomose et ictère hémolytique acquis. Recherches anatomo-pathologiques.** (En collaboration avec M. Fairise). — *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1913.

174. **Glandes surrénales et organes chromaffines.** (En collaboration avec M. Lucien). — 1 volume de 450 pages avec 100 figures dans le texte. *Société d'Editions scientifiques*, Paris 1913.

175. **Pouls lent permanent d'origine nerveuse.** — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, avril 1913.

176 Sur la présence et la recherche de l'acide cyanhydrique chez les champignons (en coll. avec M. Vernier) Bulletin de la Soc. mycologique de France - 1913 tome XXIX 3e fasc.

177 Des substances extraites du lobe postérieur de l'hypophyse Étude comparative de leurs effets (en coll. avec M. Mathieu) Société de Biologie Janvier 1914

178 Sur la présence de concrétions calcaires et de formations osseuses dans l'hypophyse (en coll. avec M. Lucien) Société de Biologie Juillet 1914

179 Mémoire sur l'Hypophyse (en coll. avec M. Lucien) Sous presse - Société d'éditions scientifiques

X Voir le supplément des titres et publications Guerre 1914 - 1919 -

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ ANALYTIQUE

INTRODUCTION

Dans l'évolution actuelle des idées médicales, l'observation clinique reste, comme par le passé, la base de toute recherche en pathologie ; mais les progrès de la biologie, en laissant entrevoir les applications heureuses qu'on en pourrait faire pour fixer la pathogénie, éclairer le diagnostic ou orienter la thérapeutique, ont entraîné la médecine dans une voie expérimentale.

Successivement préparateur de physiologie, interne des hôpitaux, chef de clinique médicale, chef des travaux de consultation des cliniques médicales, chargé des fonctions d'Agrégé de médecine à la Faculté, il m'a été possible, au Laboratoire et dans les Hôpitaux, d'observer des faits intéressants et de poursuivre des recherches dont je vais faire un rapide exposé.

L'ensemble de mes publications se rapporte tout d'abord aux glandes à sécrétion interne, à leur action spéciale sur l'appareil cardio-vasculaire au triple point de vue clinique, expérimental, anatomo-pathologique, comportant parfois certaines déductions thérapeutiques. Une autre série de recherches concerne des questions relatives à la physio-pathologie du système nerveux. Un troisième groupe de publications d'ordre purement clinique a trait à des sujets divers de médecine et de pathologie générale.

C'est ainsi que seront analysés en premier lieu mes travaux poursuivis depuis plusieurs années sur la physiologie normale et pathologique, la pathologie, l'anatomie pathologique des glandes à sécrétion interne (capsules surrénales, thyroïde, thymus, hypophyse, glandes génitales, foie, reins) et sur le rôle que plusieurs d'entre elles peuvent jouer dans la pathogénie de certains diabètes ou glycosuries. L'action des sécrétions internes sur l'appareil cardio-vasculaire à laquelle je me suis particulièrement attaché, m'a amené à étudier les lésions, la pathogénie, le mécanisme étiologique de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané.

Mes recherches cliniques et expérimentales relatives au système nerveux se rapportent à la physio-pathologie du liquide céphalo-rachidien, des réflexes tendineux ainsi qu'aux tremblements et à leur traitement, etc.

Quant aux publications purement cliniques, ayant trait à des questions variées de pathologie médicale ou générale, d'anatomie pathologique, de thérapeutique, elles se trouveront classées et résumées suivant les organes et les grands appareils auxquels elles se rapportent.

Le plan suivi dans cet exposé se trouve donc être, dans ses grandes lignes, le suivant :

I. — *Glandes à sécrétion interne* (capsules surrénales, thyroïde, hypophyse, thymus, glandes génitales, foie, reins).

II. — *Recherches sur le diabète et les glycosuries.*

III. — *Appareil circulatoire.*

IV. — *Appareil respiratoire et médiastin.*

V. — *Système nerveux.*

VI. — *Maladies infectieuses.*

Depuis 1910, tout en poursuivant mes recherches sur les sujets précédents, en particulier sur les sécrétions internes, j'ai consacré une série de travaux à l'étude de questions mises récemment à l'ordre du jour. J'ai envisagé ainsi l'hémolyse, à l'état normal et pathologique, la pathogénie et le traitement des ictères hémolytiques. Etudiant diverses complications du diabète, l'acidose, l'oxalémie et l'oxalurie, etc., j'ai pu, par l'expérimentation, éclairer la genèse de certaines d'entre elles. Enfin, à l'occasion de faits cliniques intéressants, j'ai publié un certain nombre de travaux ayant trait à la pathologie cardio-vasculaire et rénale, à la parasitologie et à la médecine légale.

Le plan de la *deuxième partie* (1910-1913) de cet exposé est donc le suivant :

I. — *Glandes à sécrétion interne* (capsules surrénales, thyroïde, hypophyse, thymus, reins).

II. — *L'hémolyse et les ictères hémolytiques.*

III. — *Recherches sur le diabète.*

IV. — *Appareil cardio-vasculaire.*

V. — *Travaux divers.*

PREMIÈRE PARTIE

I

GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

GÉNÉRALITÉS

Avant de résumer les travaux qui concernent les glandes à sécrétion interne, il me parait indispensable d'en faire une courte synthèse et de donner un aperçu général des problèmes que j'ai cherché à résoudre. Il sera plus facile ainsi de saisir les points principaux du plan que j'ai suivi pour ces études qui s'enchainent mutuellement ; cette introduction m'évitera également de rappeler à l'occasion des recherches faites sur chaque glande en particulier, des notions qui s'appliquent à toutes en général.

Les sécrétions internes possédant, pour la plupart, une action cardio-vasculaire plus ou moins énergique, je me suis efforcé, *dans une première série de travaux,* de déterminer les relations qui peuvent exister entre les variations normales et pathologiques de la circulation, de la pression sanguine, et le fonctionnement de glandes importantes telles que les surrénales, l'hypophyse, la thyroïde, le foie, les reins.

J'ai établi tout d'abord les effets exercés par ces sécrétions, à l'état normal sur l'appareil circulatoire ; si l'on était déjà renseigné à ce sujet sur quelques-unes d'entre elles par des travaux nombreux qu'il m'a suffi de réunir et de contrôler, il en était d'autres, au contraire, dont l'étude à ce point de vue avait été à peine ébauchée et pour lesquelles j'ai dû instituer une série de recherches expérimentales.

Il était également d'un grand intérêt de savoir si, au cours de processus pathologiques divers, ces mêmes glandes ne subissent pas des modifications telles qu'elles deviennent incapables de reproduire, ou d'une façon bien inférieure, cette action primitive normale. Cette sorte d'investigation n'avait pas été, jusqu'alors entreprise puisque l'on ne connaissait, à ce sujet que deux faits isolés, l'un d'Oliver et Schäfer qui avaient vu un extrait de capsule surrénale d'Addisonien rester sans effet sur la pression sanguine, l'autre de Langlois constatant que des capsules de cobayes hypertrophiées

à la suite d'injections de toxine diphtérique fournissaient un extrait presque inactif : il y avait donc là une série de points que j'ai cherché à élucider. Mais l'intérêt ne m'a pas semblé résider seulement en la constatation simple d'un effet cardio-vasculaire plus ou moins énergique d'extraits de glandes pathologiques. En mettant en évidence les lésions macroscopiques et microscopiques de l'organe, en sachant quelle fut l'évolution de l'affection au cours de laquelle il se trouva lésé, en étudiant les troubles circulatoires constatés chez le malade, en particulier la pression artérielle, en réunissant enfin toutes ces notions aux résultats fournis par l'étude physiologique de l'extrait, j'ai pu mettre en évidence une série de faits intéressants tant aux points de vue clinique et expérimental que par les applications thérapeutiques qui en peuvent découler.

Dans les maladies des glandes à sécrétion interne, l'intensité des troubles vasculaires dépend, comme j'ai pu ainsi le montrer, tout à la fois et de l'importance de la glande au point de vue de sa sécrétion spécifique et du degré d'altération de son parenchyme. Mais d'autres facteurs interviennent que j'ai successivement étudiés : connaissant le rôle dépurateur antitoxique de beaucoup d'entre elles, on comprend que leur insuffisance laisse se répandre dans le sang des produits toxiques normalement transformés ou détruits par elles et capables d'une action sur la circulation. Les modifications survenues dans l'état anatomique d'organes glandulaires importants, comme le foie, peuvent également intervenir dans la pathogénie des troubles cardio-vasculaires observés. Enfin, des suppléances sont capables de se produire, des réactions glandulo-glandulaires peuvent apparaître et rétablir l'équilibre primitivement rompu : mais, c'est alors que l'hypertrophie compensatrice de l'une de ces glandes, dépassant pour ainsi dire le but, entraîne à son tour de nouvelles perturbations circulatoires. Un exemple fera saisir mieux encore la série des recherches qu'il m'a fallu entreprendre pour dégager ce qui revient à chaque facteur dans la pathogénie des modifications cardio-vasculaires observées. J'ai montré que les extraits hépatiques abaissent la pression artérielle, mais que cet effet hypotenseur fait défaut quand l'organe est lésé. S'ensuivra-t-il qu'au cours des maladies du foie la pression artérielle sera toujours supérieure à la normale ? nullement car elle est le plus fréquemment abaissée. Il faut, en effet, tenir compte de la complexité des facteurs qui interviennent quand le foie est malade : j'ai établi ainsi, cliniquement et expérimentalement qu'à côté des troubles qui peuvent atteindre la fonction hypotensive de l'organe, on doit faire une place à l'influence exercée sur la pression artérielle par les poisons normalement détruits par le foie (poisons d'origine digestive surtout), par les acides et les pigments biliaires, par les variations

de la glycémie, par les modifications de l'état physique de l'organe et de la circulation portale, par les épanchements ascitiques. Par suite, enfin, des synergies fonctionnelles et des sympathies morbides, d'autres organes sont utteints secondairement ; c'est surtout le rein qui est rapidement et profondément lésé et ses troubles peuvent retentir encore sur la pression.

Ces quelques faits suffisent à prouver combien il est difficile de déterminer la part respective des divers facteurs qui peuvent intervenir; si, en effet, la clinique, l'examen des malades par les diverses méthodes de laboratoire, permettent de se rendre compte des troubles vasculaires, fréquemment ceux-ci sont musqués, troublés par des lésions multiples de l'organisme, affections complexes d'entre lesquelles il est difficile de discerner ce qui dépend de l'une ou de l'autre. C'est alors que, soit par l'ablation de certaines glandes, soit par des lésions localisées à certaines autres j'ai pu, faisant de nouveau appel à la pathologie expérimentale, éclairer plusieurs des points obscurs de la pathologie humaine.

Dans une dernière série de recherches qui viennent compléter les précédentes, j'ai étudié les modifications circulatoires produites par les divers extraits glandulaires, chez l'homme normal, et au cours des affections plus ou moins graves de ces différentes glandes à sécrétion interne. Si, en thérapeutique, on a depuis longtemps déjà cherché à remplacer les sécrétions absentes ou insuffisantes par l'opothérapie, on ne s'était que peu préoccupé de rechercher les effets que ce traitement est capable de produire sur l'appareil circulatoire en particulier. Connaissant de plus, les troubles vasculaires survenus chez un malade à la suite d'une lésion bien déterminée de l'une ou l'autre de ces glandes, il était intéressant de suivre les modifications survenues sous l'influence d'un traitement opothérapique approprié, de voir par quel mécanisme s'effectuait le retour à la normale de la pression artérielle. Ces notions, en dehors d'un intérêt purement scientifique ont également une grande importance au point de vue pratique, car elles entraînent, comme on le verra, des déductions, des applications et des résultats thérapeutiques nullement négligeables.

Ces recherches qui s'enchaînent et se complètent mutuellement m'ont conduit à étudier certaines questions qui ont avec elles des rapports étroits ; je citerai par exemple mes travaux sur la pathogénie, sur l'anatomie pathologique et le mécanisme étiologique de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané, tous faits qui se trouveront réunis et analysés dans une autre partie de cet exposé (*Appareil circulatoire*) et que je me contente de signaler ici.

On comprend qu'au cours de ces diverses investigations, j'ai été amené à envisager à côté de l'influence spéciale exercée sur l'appareil cardio-vascu-

laire par les glandes à sécrétion interne, leur rôle général dans l'organisme à l'état normal et pathologique. Ces recherches constituent la *seconde série des travaux* que j'ai poursuivis sur ces glandes et seront exposées pour chacune d'entre elles après les faits concernant leur action sur la circulation. Je ne puis les énumérer toutes ici, car elles se rapportent à des syndromes morbides divers, reconnaissant pour cause des altérations variées de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes génitales, du thymus en particulier. Je citerai cependant les études que j'ai faites sur la maladie de Basedow, l'acromégalie, l'infantilisme, sur les glycosuries d'origine thyroïdienne, hypophysaire, etc.

Il faut remarquer que, parmi les glandes à sécrétion interne, il en est dont la pathologie générale est à peine ébauchée, l'hypophyse, le thymus en particulier ; ce fait s'explique immédiatement si l'on songe que nous sommes très imparfaitement éclairés sur la physiologie normale de ces organes. Aussi, m'a-t-il semblé qu'il y avait lieu d'instituer tout d'abord une série d'expériences capables de nous renseigner sur certains points mal connus ou purement hypothétiques de leurs fonctions ; ainsi s'expliquent les recherches que j'ai poursuivies sur la physiologie normale et pathologique de la glande pituitaire et du thymus. Grâce aux faits que j'ai pu mettre en évidence (et dont plusieurs ont été confirmés par divers auteurs, en particulier à l'étranger par Ugo Soli, Carraro, Sabrioli), il m'a été possible de discuter et d'établir plus sûrement le rôle joué par ces glandes dans divers syndromes pathologiques. Des essais thérapeutiques (opothérapie hypophysaire en particulier) plusieurs fois suivis d'heureux résultats, ont fourni ainsi une véritable confirmation des données expérimentales sur lesquelles ils se trouvaient eux-mêmes basés.

Ces recherches sur les glandes à sécrétion interne, constituent, comme on le voit, un ensemble de faits cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux intimement unis, qui étendent en certains points nos connaissances sur la Physiologie normale et pathologique, sur la Pathologie générale de ces glandes, et comportent une série de déductions dont peut également bénificier la Thérapeutique.

CAPSULES SURRÉNALES

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE. ANATOMIE PATHOLOGIQUE.
CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Action des extraits de surrénales normales et pathologiques sur la pression artérielle (32)

Dans une *première série de recherches*, après avoir exposé les faits nombreux publiés sur cette question, et vérifié plusieurs d'entre eux, nous avons étudié quelques points particuliers de l'action des extraits de *surrénales normales* sur la pression artérielle. L'effet hypertensif bien connu et si manifeste de ces extraits appartient non seulement à la médullaire, mais encore à la corticale, c'est là une notion établie antérieurement par Salvioli et Pezzolini, Josué et Bloch, etc... Nous avons constaté que des injections successives de ces deux sortes d'extraits restent aussi efficaces, qu'il ne se produit en un mot *aucune accoutumance* chez l'animal; à condition que chaque injection soit faite dans le même temps, que la quantité et que la qualité des extraits soient identiques, les résultats sont absolument comparables au point de vue de l'élévation de la pression observée. Ces conclusions ont leur importance puisqu'elles montrent qu'en clinique, les effets hypertensifs de l'opothérapie surrénale pourront se manifester aussi intenses même après plusieurs jours de traitement.

L'élévation de la pression artérielle, suivant qu'elle est consécutive à l'injection d'un extrait de *médullaire* ou à l'injection d'un extrait de *corticale* (à doses égales) présente quelques caractères différents. L'élévation produite par l'extrait médullaire est plus grande, et dure plus longtemps que celle qui est produite par l'extrait cortical. Le ralentissement cardiaque entrainé par ce dernier extrait est également très passager ; ces caractères de l'action produite par les extraits de corticale normale se retrouvent également lorsqu'on recherche les effets des *adénomes* corticaux des surrénales humaines. Ajoutons enfin que ces résultats expérimentaux obtenus avec des extraits de surrénales d'animaux divers, de chien, de cheval, sont en tout comparables à ceux produits par des extraits de surrénales humaines normales.

Dans une *deuxième série de recherches*, nous avons étudié l'action d'extraits de *surrénales pathologiques*. Cette sorte d'investigation n'avait pas été jusqu'alors entreprise ; on connaissait seulement le fait rapporté par Oliver et Schäfer qu'un extrait provenant d'une capsule d'addisonien était resté sans effet sur la pression artérielle ; Langlois avait constaté que des capsules de cobayes, hypertrophiées à la suite d'injections de toxine diphtérique, fournissaient un extrait presque inactif. Injectant des extraits toujours identiques dans leur composition (1 gr. surrénal pour 10 cmc. de solution Na Cl à 9 pour 1000) en même quantité et dans le même temps, nous avons obtenu des courbes de pression comparables entre elles, et à celles fournies par des extraits de surrénales humaines normales. Ces études nous ont montré que le plus souvent au cours d'infections aiguës et chroniques, d'intoxications, les capsules surrénales présentent une *diminution notable de leur pouvoir hypertensif*. Jamais cependant nous n'avons observé d'action tout à fait nulle de l'extrait, ce fait étant dû à ce que la quantité injectée fut toujours assez considérable.

C'est surtout chez les tuberculeux, dans certains cas d'infections aiguës, de septicémies, dans les cachexies infantiles (athrepsie), que l'on peut constater cette diminution d'activité de l'organe ; l'élévation de pression produite est dans ces cas très faible, de 1 à 3 ou 4 centimètres de mercure, par exemple, alors que normalement elle atteint 10 centimètres et plus ; l'effet hypertensif se maintient moins longtemps, il est très passager, de même que le ralentissement cardiaque. La présence d'un *adénome* est capable, par son effet propre, de contrebalancer l'insuffisance d'action du reste de la capsule mais l'action totale de l'organe est en réalité inférieure ou au plus égale à la normale ; c'est la preuve que *l'adénome n'a, dans ces cas, qu'un rôle purement compensateur. (Planche I, fig. 1, 2, 3, 4).*

Ces notions, jointes aux résultats fournis par l'étude microscopique de ces capsules sont de première importance pour la pathologie humaine, car comme on le verra plus loin, elles permettent d'en expliquer diverses manifestations morbides, et comportent également certaines déductions thérapeutiques.

Etude physiologique et anatomique des capsules surrénales chez les tuberculeux (38)

Les recherches de Bernard et Bigard ont montré qu'au cours de la tuberculose pulmonaire, à côté des altérations spécifiques assez rares d'ailleurs des capsules surrénales, on peut observer des modifications cellulaires plus ou moins marquées de ces glandes. Nous avons repris cette étude en faisant

marcher de front les investigations *anatomo-cliniques* et *expérimentales*. Dans tous ces cas de tuberculose pulmonaire où la pression artérielle était abaissée, chez le malade, nous avons constaté que les capsules surrénales possédaient une *action hypertensive très inférieure* à celle d'extraits normaux et cela, d'autant plus que l'atteinte de la glande était plus profonde. Chez trois addisoniens, l'effet hypertensif était presque nul et les lésions glandulaires très intenses. Dans tous ces cas, en effet, l'étude anatomo-pathologique prouvait également l'existence de lésions importantes comparables à celles que décrirent Bernard et Bigard ; plus ou moins avancées, elles se caractérisaient surtout par la diminution de l'état spongiocytaire de la couche corticale et l'état vacuolaire de la médullaire ; elles n'avaient, d'ailleurs, en elles-mêmes aucun caractère spécifique.

Ces faits importants, tant aux points de vue histologique que physiologique, permettent d'expliquer l'influence favorable de l'extrait surrénal dans la tuberculose chronique, médication qui amène souvent la disparition des phénomènes d'addisonisme parfois observés.

Il est permis, de plus, de penser qu'à l'action des toxines tuberculeuses vient s'ajouter l'insuffisance de la sécrétion hyperlensive des surrénales (et d'autres glandes telles que l'hypophyse) dans la production des phénomènes circulatoires, hypotension, tachycardie, constants dans la tuberculose.

Variations du pouvoir hypertensif des capsules surrénales en rapport avec les lésions pathologiques de ces glandes. Déductions cliniques et thérapeutiques (32-38).

Comme nous l'avons dit précédemment, au cours d'infections aiguës (scarlatine, diphtérie, rhumatisme articulaire, septicémie staphylococcique) ou chroniques (tuberculose), d'intoxications (mercurielle en particulier), d'états cachectiques infantiles (athrepsie), nous avons constaté que les capsules surrénales présentent une diminution considérable de leur pouvoir hypertensif. L'étude microscopique de ces glandes, faite parallèlement à leur étude physiologique est très instructive.

Si on recherche parmi ces glandes celles qui produisent l'action la plus proche de la normale, on voit que quand la substance médullaire est relativement intacte, que l'état spongiocytaire de la corticale est nettement établi en de nombreux points de la glande, l'action hypertensive, le ralentissement et surtout la durée de ces phénomènes se produisent d'autant plus que la lésion est moins accusée.

Si la médullaire est détruite, rétractée, vacuolaire, alors même que les

cellules en état spongiocytaire de la corticale sont abondantes, l'action hypertensive, le ralentissement se produisent d'une façon moins évidente et surtout plus passagère.

La médullaire étant relativement intacte, alors même que l'état spongiocytaire de la corticale est peu accentué, on observe une élévation de la pression et une bradycardie d'autant plus marquées que les lésions de la médullaire sont moins profondes ; ajoutons que, dans ce cas, ces phénomènes sont beaucoup plus persistants que dans le cas précédent.

Enfin, lorsque la médullaire est rétractée, vacuolaire, quand d'autre part les spongiocytes de la corticale ont presque complètement disparu, ce qui s'observe en particulier dans les cas de dégénérescence massive de l'organe (dégénérescence vitreuse, par exemple), l'action hypertensive est presque nulle et toute passagère.

La présence d'un adénome (adénome vrai), à côté de lésions disséminées de la glande, joue le rôle de processus compensateur, l'action hypertensive pouvant atteindre la valeur normale mais étant en général plus passagère

Ces faits, intéressants au point de vue de la physiologie pathologique de ces glandes le sont encore au point de vue *clinique* et *thérapeutique*. Chez ces malades dont furent prélevées à l'autopsie très rapidement après la mort les capsules surrénales, existaient des *troubles cardio-vasculaires* qui nous ont paru se trouver *directement en rapport* avec ces variations du pouvoir hypertensif, avec ces lésions plus ou moins profondes des glandes. Très marqués (hypotension artérielle, tachycardie) dans le cas d'action hypertensive faible des extraits, moins accentués, au contraire, lorsque ce pouvoir hypertensif était plus proche de la normale ; c'est ainsi que nous avions constaté chez un tuberculeux, porteur d'une capsule surrénale adénomuteuse, une pression de 14 centimètres de mercure, alors que chez les autres malades elle n'atteignait que 9, 10, 11 centimètres. D'autres faits joints aux précédents nous engagent donc à conclure que *l'hypotension, la tachycardie*, constatées dans ces cas comme au cours d'infections aiguës, de septicémies, peut relever, à côté de causes toxiques microbiennes, de l'insuffisance de certaines sécrétions glandulaires, des surrénales en particulier. Ce sont là des indications à appliquer, dans les infections au cours desquelles se produisent des troubles cardio-vasculaires particulièrement marqués, un traitement opothérapique par les extraits de surrénale. Comme on le verra plus loin s'il ne fournit pas toujours d'heureux résultats, il est capable d'enrayer quelque fois des accidents graves, souvent mortels

Planche I

Action sur la Pression Artérielle de l'Extrait de Surrénales humaines, normale et pathologiques

Fig. 1. — Action d'un extrait de surrénale normale. (Elévation de pression de 12cm de mercure).

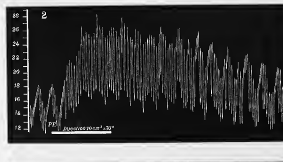
Fig. 2. — Action d'un extrait de surrénale avec adénome. Tuberculose. (Elévation de 9 cm de mercure).

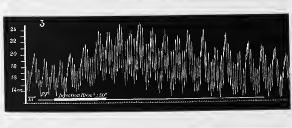
Fig. 3. — Action d'un extrait de surrénale tuberculeuse. (Elévation de 5 cm de mercure).

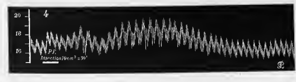
Fig. 4. — Action d'un extrait de surrénale d'Addisonien. (Elévation de 1 à 2 cm de mercure).

Action sur la Pression Artérielle de l'Extrait de Surrénales humaines, normale et pathologiques









Réduction demi-grandeur

Lésions des capsules surrénales consécutives à des altérations expérimentales du rein et du foie (40)

On sait quel rôle important on a fait jouer aux capsules surrénales dans les phénomènes d'hypertension artérielle au cours des néphrites (Vaquez, Josué, Aubertin, etc...). La coexistence des lésions rénales et surrénales étant prouvée cliniquement, on pouvait se demander si l'hypérépinéphrie est réellement causée par la lésion du rein. Darré, dans sa thèse, arriva à montrer par une étude anatomo-physiologique que les hypertrophies et hyperplasies surrénales peuvent être considérées comme une conséquence des altérations du rein. Ces conclusions nous engagèrent à donner un court résumé de recherches que nous avions faites également à ce sujet et dans lesquelles nous avions envisagé, de plus, les lésions surrénales secondaires aux troubles de la fonction hépatique.

A la suite de *néphrites aiguës primitives* chez le lapin (injections caustiques dans le parenchyme rénal), les animaux étant sacrifiés au bout d'un laps de temps variant de 5 à 15 jours, nous avons constaté une légère augmentation de volume des surrénales, et un état spongiocytaire très prononcé général, des substances fasciculée et réticulée, avec congestion intense.

Lorsqu'on laisse survivre l'animal plus longtemps (6 mois), sans qu'existent cependant de lésions scléreuses nettes du rein, les surrénales sont augmentées de poids (0,70 à 0,85 au lieu de 0,40 à 0,50 poids moyen) et présentent des foyers d'état spongiocytaire manifeste. Ces surrénales ne semblent pas douées d'un pouvoir hypertenseur supérieur à celui d'une surrénale normale.

Dans le cas de *lésions expérimentales du foie* (ligature du cholédoque, injection d'acide acétique intra-cholédocienne) et secondaires du rein, les animaux ayant succombé avec des *phénomènes d'intoxication grave*, nous avons le plus souvent constaté dans les surrénales l'existence de foyers de nécrose, avec altérations généralisées, et infiltration leucocytaire diffuse, tous signes d'hypoépinéphrie.

En somme, dans les cas d'*intoxication rapide et mortelle* de l'animal, les surrénales ne jouent qu'un *rôle éphémère*, et participent rapidement aux processus dégénératifs qui atteignent les autres organes. Lorsque l'*intoxication* est *moins accentuée*, *plus lente*, leur réaction se manifeste au contraire par l'*hypérépinéphrie*.

Il ne semble pas d'ailleurs, que ces surrénales plus volumineuses que normalement soient plus actives au point de vue de leur action sur la pression artérielle, fait en rapport avec les constatations de Langlois.

Ces notions que l'on peut interpréter comme étant en faveur d'une *fonction antitoxique* des capsules surrénales, ne constituent donc pas une confirmation de la théorie qui tend à considérer l'hypertrophie surrénale au cours des néphrites comme étant toujours cause d'hypertension artérielle.

La pression artérielle au cours des affections des capsules surrénales (32-38)

Les lésions des capsules surrénales sont capables d'entraîner des troubles cardio-vasculaires souvent très manifestes, que l'on peut distinguer en deux catégories principales:

1° *Hyperplasie surrénale; adénome et hypertension artérielle.* — Dans une première étude sur ce sujet, après avoir résumé les travaux principaux concernant la question de l'*hypérépinéphrie* et de ses rapports avec l'*hypertension artérielle*, nous avions apporté quelques documents, entre autres plusieurs observations de malades atteints de néphrite chronique, de dégénérescence kystique des reins, avec adénomes des surrénales et hypertension artérielle. Nous avions donc conclu, en nous basant sur ces quelques faits personnels et sur les nombreux travaux publiés sur cette question à la suite de ceux de M. Vaquez, que l'hypertension artérielle pouvait être souvent consécutive à l'hyperplasie surrénale, au cours des néphrites chroniques ou même en dehors de lésions rénales très manifestes.

Cependant, comme nous le montrèrent nos recherches sur les variations de l'action hypertensive des surrénales pathologiques, il semble que le plus souvent, l'*adénome* ne possède qu'un rôle compensateur. Si, d'autre part, nous avons pu, ultérieurement, dans un cas mettre en évidence un rapport manifeste entre l'hypertension artérielle, l'hyperplasie surrénale et hypophysaire en dehors de toute lésion rénale, par contre dans un nombre déjà considérable d'autopsies au cours desquelles nous avons recherché l'adénome des surrénales, nous avons constaté sa présence surtout dans des cas de lésions manifestes de la glande, chez des tuberculeux et chez des sujets n'ayant pas présenté d'hypertension artérielle. Ces derniers faits, qui n'ont pas encore été publiés et qui sont en cours d'étude, nous engagent donc à conclure que si, dans certains cas assez rares mais possibles (comme dans diverses observations rapportées par les auteurs et une personnelle), l'hyperplasie surrénale adénomateuse est capable d'entraîner une élévation pathologique de la pression artérielle, les données anatomo-pathologiques et expérimentales prouvent que *le plus souvent l'adénome des surrénales n'a qu'un rôle purement compensateur*. Ce rôle compensateur de l'adénome n'est pas négligeable car peut-être

pouvons-nous ainsi expliquer que chez un tuberculeux avancé la pression artérielle n'était que très peu abaissée grâce à l'existence constatée à l'autopsie d'une formation adénomateuse de la surrénale.

Nous croyons donc que les modifications survenues dans la sécrétion des surrénales entraînent rarement (beaucoup moins souvent en tous cas que nombre d'auteurs le soutiennent) l'hypertension artérielle et son syndrome; plus fréquents au contraire sont les cas dans lesquels les troubles circulatoires reconnaissent une insuffisance de la glande et se traduisent par l'hypotension artérielle, la tachycardie, etc.

2° *Insuffisance surrénale et hypotension artérielle.* — C'est un fait bien connu qu'au cours des lésions des surrénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques, on observe le plus souvent des troubles vasculaires importants caractérisés par la faiblesse du pouls l'hypotension considérable, la tachycardie. Nous avons étudié et suivi les modifications de la pression artérielle dans plusieurs cas de maladie d'Addison ; le pouls était toujours faible, dépressible, dans certains cas de rapidité normale, une fois ralenti, le plus fréquemment rapide avec accès de tachycardie. La pression artérielle, déjà basse du fait de la tuberculose, l'était plus encore qu'elle ne l'est chez les tuberculeux (10 cm. et moins).

Nous avons observé un *abaissement véritablement aigu* de la pression dans deux cas de surrénalité aiguë, avec état syncopal, vertiges, etc..., hypotension atteignant jusqu'à 8 et 9 cm. de mercure. Enfin la pression était basse également chez plusieurs malades atteints d'insuffisance capsulaire subaiguë (infectieuse) et d'asystolie à forme surrénale.

A ces formes caractérisées par une *localisation primitive* de la lésion aux capsules, il faut ajouter diverses infectious et intoxications dans lesquelles, à côté de la maladie générale, se produisent des *complications surrénales secondaires*. C'est ainsi que chez les tuberculeux, dans deux cas de septicémie gonococcique et staphylococcique, existait une hypotension très accentuée avec signes d'insuffisance surrénale : l'autopsie dans ces deux derniers faits prouva, en effet, l'existence de lésions avancées dégénératives des glandes.

Si donc en se basant sur leur évolution pathogénique, on peut répartir en deux grandes classes, d'une part les insuffisances surrénales primitives, aiguë, subaiguë ou chronique, d'autre part les insuffisances surrénales secondaires à des maladies générales, aux cachexies, on peut dire cependant que toutes ont ce *symptôme commun* : l'hypotension artérielle.

La *pathogénie* de ces troubles vasculaires s'explique facilement par l'insuffisance de la sécrétion glandulaire. Mais si, pour certains auteurs, l'hypotension artérielle est due à l'insuffisance de la sécrétion hyperten-

sive, pour d'autres elle serait consécutive à la présence dans le sang de poisons normalement détruits par la fonction antitoxique des surrénales et pathologiquement en circulation par l'insuffisance de celles-ci. Les recherches que nous avons faites sur les variations du pouvoir hypertensif des surrénales au cours d'états pathologiques divers, nous ont fourni des documents qui permettent de résoudre le problème de la physiologie de ces troubles cardio-vasculaires. Nous avons pu établir ainsi que ces glandes, *douées* dans ces cas d'*une activité hypertensive très réduite, doivent nécessairement lancer dans la circulation une quantité moindre de produits hypertenseurs*. Par conséquent, si l'intoxication générale de l'organisme consécutive à la lésion capsulaire, et en particulier la présence dans le sang d'un poison curarisant peuvent amener des troubles circulatoires importants (comme le veulent certains auteurs), l'insuffisance de la fonction hypertensive que possèdent les surrénales n'en reste pas moins la *cause principale* des modifications vasculaires observées, de l'hypotension artérielle et de la tachycardie en particulier.

Les effets de l'opothérapie surrénale chez l'homme normal et dans quelques maladies (32)

Ces effets, nous les avons envisagés surtout au point de vue *cardio-vasculaire*. Chez l'homme *normal*, on voit se produire sous l'influence de l'extrait surrénal (injection sous-cutanée) une élévation très nette de la pression, et également une élévation plus grande et surtout plus précoce de la pression artério-capillaire. Cette action est, ainsi que nous l'avons appelée, *primitive* ou *secondaire*, c'est-à-dire rapide et passagère ou plus lente et plus durable ; elle est due dans le premier cas à l'action immédiate de l'extrait injecté, dans le second à la stimulation de l'organe sous son influence. La puissance de cet extrait comparée à celle d'autres extraits glandulaires, leur est supérieure aussi bien chez le sujet normal que dans différentes maladies telles que la tuberculose ; l'extrait hypophysaire semble se rapprocher davantage par sa puissance hypertensive de l'extrait capsulaire, mais lui est cependant encore nettement inférieur.

Nous avons étudié les effets de cet extrait sur l'appareil cardio-vasculaire, chez des malades atteints d'affections diverses que l'on peut ainsi classer : Maladie d'Addison et insuffisance surrénale pure, infections chroniques, infections aiguës.

1° *Maladie d'Addison.* — Chez les addisoniens, dont la pression est comme nous l'avons établi toujours abaissée, l'extrait produit un *effet primitif* rapide, caractérisé par une élévation très nette de la pression san-

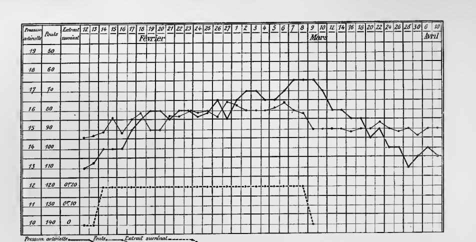


Fig. 1. — *Action de l'extrait surrénal sur la pression artérielle dans la maladie d'Addison.*

Sous l'influence de l'extrait surrenal, la pression artérielle s'élève, le pouls se ralentit, mais dès la cessation de cette médication le retour à l'état primitif se produit rapidement.

guine durant 2 ou 3 heures au plus, et s'accompagnant d'une augmentation plus marquée encore de la pression artério-capillaire, fait qui s'explique bien si on se rappelle d'une part la vaso-dilatation très accentuée chez ces malades, et d'autre part la vaso-constriction périphérique provoquée par cet extrait. Le pouls se ralentit également.

A plus longue échéance, *effet secondaire*, la médication par l'extrait étant continuée plusieurs jours, on voit le taux général de la pression s'élever souvent d'une façon très notable, mais dès la cessation du traitement, la tension revient lentement et progressivement à son chiffre de départ (*fig. 1*). Ces faits qui coïncident avec une amélioration générale de l'état du malade, avec l'augmentation de la diurèse demandent pour se produire non seulement un certain degré d'intégrité de l'appareil cardio-vasculaire, mais aussi la possibilité pour la glande de répondre à la stimulation que produit l'extrait. Dans le cas d'une lésion trop profonde de son parenchyme, les effets de l'opothérapie sont nuls.

2° *Insuffisance surrénale pure.* — Dans les cas d'insuffisance surrénale pure que nous avons observés, les effets de l'extrait ont été en général très peu marqués. Ces faits s'expliquent par l'évolution rapide, mortelle de l'affection (insuffisance aiguë et subaiguë), l'extrait n'ayant pas eu le temps de produire d'heureux résultats en quelques jours ; et également par cette constatation faite à l'autopsie (dans les 5 cas observés) que les lésions de la glande étaient intenses.

3° *Infections chroniques.* — C'est en particulier au cours de la *tuberculose pulmonaire*, banale, que nous avons appliqué ce traitement et nous avons constaté également un relèvement de la pression sanguine, le ralentissement du pouls ; chez ces malades dont l'état de dépression, l'asthénie et l'hypotension artérielle très marquée font penser à une insuffisance chronique des surrénales, cette médication peut donc produire au point de vue cardio-vasculaire des améliorations identiques à celles que l'on observe chez les addisoniens. Mais l'amélioration est purement passagère (*fig. 2*) et peut même ne pas se maintenir pendant toute la durée du traitement.

4° *Infections aiguës.* — Nous avons pu constater ce même relèvement de la tension sanguine, le ralentissement du pouls, la diminution de l'abattement général, l'augmentation de la diurèse, chez un certain nombre de malades atteints d'infections aiguës : dans le *rhumatisme articulaire aigu*, dans la *scarlatine* et la *diphtérie*, dans la *fièvre typhoïde*. Les symptômes qui chez ces malades faisaient penser à l'*insuffisance du myocarde* (tachycardie et hypotension excessive) s'expliqueraient donc mieux, semble-t-il, par une *insuffisance surrénale passagère*, ces faits étant confirmés par l'existence de lésions manifestes de ces glandes au cours des infections, et

par ce que nous avons établi précédemment, à savoir la diminution très considérable du pouvoir hypertensif d'extraits de surrénales provenant de sujets ayant succombé à des infections diverses.

Nous avons enfin envisagé, après cette étude basée sur un grand nombre d'observations cliniques, le *mécanisme d'action* de l'extrait surrénal en rapportant à ce sujet quelques faits expérimentaux.

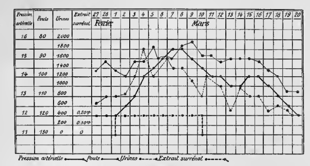


Fig. 2. — *Action de l'extrait surrénal sur la pression artérielle dans la tuberculose pulmonaire* (sans symptôme addisonien)

La pression artérielle s'élève, le pouls se ralentit, la diurèse est plus abondante ; ces améliorations sont très passagères.

Lésions des capsules surrénales et résultats produits par l'opothérapie dans trois cas de maladie d'Addison (55)

Cette étude présente quelques points intéressants que nous signalerons ici et surtout ce fait général que les malades dont il s'agissait ont pu, grâce à l'opothérapie surrénale, se trouver améliorés pendant un temps *relativement long*. L'un d'eux, en particulier, suivit pendant plus de trois ans ce traitement et, se considérant comme guéri tant l'état général était bon, reprit son travail (terrassier) pendant plusieurs mois puis, brusquement, en quelques heures succomba à des accidents d'insuffisance surrénale aiguë typique. Fait à remarquer, à l'autopsie de ce sujet, âgé de 44 ans, nous avons constaté une véritable destruction du tissu surrénal dont il ne restait plus un fragment normal, et surtout l'existence de *lésions athéromateuses* très marquées de l'aorte avec *hypertrophie cardiaque*. Étant donnée la longue durée du traitement par l'extrait surrénal (3 ans), on peut se

demander si celui-ci n'a pas pu sinon entraîner du moins exagérer les lésions d'athérome, rarement aussi intenses en l'absence surtout de tares capables d'en fournir la pathogénie.

De l'étude complète de ces trois cas, nous avons conclu que si dans la maladie d'Addison l'opothérapie surrénale est capable de produire d'heureux effets, une amélioration générale *durable* comme ces observations en sont la preuve, c'est à la condition que les lésions capsulaires ne soient pas trop avancées. Ce traitement doit être *suivi*, car nous avons toujours observé, après son interruption, la *réapparition rapide* des accidents qui dans deux cas ont emprunté une gravité extrême (insuffisance aiguë); l'opothérapie n'a alors aucune action, elle nous a même paru *nuisible*.

Chez ces trois addisoniens, les lésions surrénales étaient nettes, profondes, puisque chez tous trois, il existait une disparition presque totale du tissu surrénalien (totale dans deux cas). Il nous a semblé enfin que ces lésions vasculaires observées chez un malade longuement soumis à l'opothérapie surrénale devaient attirer l'attention sur la production possible de tels accidents dans les cas de traitement prolongé.

Les surrénales et la pression artérielle dans un cas de néphrite chronique avec athérome intense généralisé et hypertrophie cardiaque (59)

L'observation de ce malade qui a été longuement suivi et étudié est intéressante à deux points de vue principaux : d'une part, par l'existence d'un *athérome aortique très intense*, généralisé, avec dilatation légère de l'aorte, s'accompagnant d'*hypertrophie cardiaque sans hypertension artérielle permanente*.

La tension oscillait, en effet, normalement autour de 16 centimètres de mercure, ne s'élevant que *passagèrement* à 22, 23, alors qu'apparaissaient des symptômes d'urémie avec rétention chlorurée ; sous l'influence d'un régime approprié ou de l'opothérapie, retour à la normale, disparition des accidents, décharge chlorurée. Cette absence d'hypertension artérielle malgré l'hypertrophie cardiaque énorme, nous semble due à l'existence de l'athérome intense ; plusieurs faits que nous avons observés plaident en faveur de cette manière de voir.

D'autre part, il est intéressant de constater que les *surrénales ne présentaient pas d'hyperactivité* (quoique en excellent fonctionnement) malgré l'existence de *reins atrophiques* scléreux. C'est la preuve qu'il ne faut pas conclure à l'hyperépinéphrie dans tous les cas de sclérose rénale.

CORPS THYROÏDE

Pathologie expérimentale. Anatomie pathologique Clinique et Thérapeutique

---

Thyroïde et appareil cardio-vasculaire

Influence de la thyroïdectomie sur la pression artérielle (78-128)

Ayant pu établir que, chez l'homme, l'insuffisance thyroïdienne s'accompagne le plus souvent d'un abaissement manifeste de la pression artérielle, nous avons cherché par l'expérimentation à confirmer et à éclairer ces données cliniques.

Nous nous sommes adressé, pour ces expériences, au lapin, animal chez lequel on peut facilement enlever le corps thyroïde en maintenant intact le rôle des parathyroïdes. Ces animaux ont été opérés jeunes, aux âges de 8, 13, 16 jours, un mois, deux mois passés; pris dans plusieurs portées différentes, ils furent élevés dans des conditions d'habitat et de nourriture identiques à celles d'animaux témoins de même portée respective. La tension artérielle fut relevée à la carotide, au bout d'un temps variable suivant les cas après la thyroïdectomie, et chez l'opéré en même temps que chez son témoin. Ces recherches ont été faites avec la technique habituellement utilisée en physiologie (manomètre à mercure de Fr. Franck, etc.). Voici, très brièvement résumés, les faits intéressants mis en évidence par ces expériences.

Quel que soit l'âge auquel l'animal a été opéré, quel que soit celui auquel la pression artérielle a été prise, quel que soit l'intervalle entrele moment de l'opération et celui de la prise de pression, nos lapins thyroïdectomisés ont tous présenté de l'*hypotension* par rapport à leur témoin de même portée. C'est là le fait capital.

Il est impossible d'attribuer cette hypotension à la cachexie que l'on rencontre après la thyroïdectomie, car les animaux qui présentèrent les plus fortes différences de poids par rapport à leurs témoins, ceux qui subirent par conséquent le plus profondément l'action de la suppression thyroïdienne, ne furent pas ceux dont la différence de pression se manifesta au maximum. Enfin, une preuve remarquable que l'hypotension artérielle est

due essentiellement à l'absence de thyroïde nous a été fournie par ce fait que chez un opéré, présentant une pression sanguine *égale* à celle de son témoin, nous pûmes découvrir la *persistance d'un fragment thyroïdien régénéré*, suffisant pour maintenir l'animal en équilibre physiologique.

Ces notions expérimentales qui confirment, comme on le verra, les données cliniques, ne sont pas celles auxquelles on aurait pu *à priori* s'attendre. Les extraits thyroïdiens possédant des propriétés vaso-dilatatrices, on aurait pu penser que l'insuffisance thyroïdienne se traduirait par de l'hypertension. Il n'en est rien et c'est là encore une nouvelle preuve, s'ajoutant à d'autres que nous avons établies, que si des injections d'un extrait glandulaire produisent un effet déterminé, il serait téméraire de conclure à une action nécessairement opposée quand cette glande fait défaut, par ablation ou par insuffisance pathologique.

Action sur la pression artérielle du sérum du lapin thyroïdectomisé (80-128)

La thyroïdectomie produisant chez l'animal l'hypotension artérielle, nous nous sommes demandés, poursuivant plus loin notre investigation, si le sérum de lapin thyroïdectomisé était doué d'une action particulière sur la pression artérielle. Nous avons, dans ces recherches, comparé chaque fois, à l'action du sérum de thyroïdectomisé, l'effet du sérum d'animal témoin injecté aux mêmes doses, et avec la même vitesse.

Si, d'une façon constante, le *sérum des animaux témoins* n'a produit dans les mêmes conditions *aucune modification de la tension artérielle* du lapin injecté, il n'en fut pas de même pour le sérum des thyroïdectomisés dont on peut résumer ainsi les effets. Pour une quantité de sérum variable, une durée d'injection également variable, le *sérum des lapins thyroïdectomisés* s'est montré toujours *hypotenseur*. Le début de cet abaissement de pression peut se manifester assez longtemps après le début de l'injection, mais la chute de pression est brusque ; l'hypotension persiste assez longtemps, jusqu'à 28 minutes dans un cas. Il n'y a pas de proportionnalité entre la valeur de la chute de pression due au sérum d'animaux thyroïdectomisés et celle de la pression même de ces animaux ; un lapin présentant une forte hypotension peut avoir un sérum moins hypotenseur que celui d'un autre animal dont l'hypotension était cependant moindre. Enfin, à partir d'un certain degré d'athyroïdie, il ne semble pas que la valeur de l'hypotension soit subordonnée à l'intensité de l'insuffisance thyroïdienne. Ajoutons qu'un animal *partiellement* thyroïdectomisé et dont la pression artérielle était normale possédait un sérum à peine hypotenseur (abaissement de 1 centimètre au plus).

De ces faits ressort donc l'idée générale suivante, que des *lapins thyroïdectomisés* présentant les caractères de l'insuffisance thyroïdienne, et se trouvant en état d'*hypotension artérielle*, fournissent un *sérum* qui, injecté à des lapins normaux, *amène un abaissement de la pression artérielle*.

La pression artérielle dans le myxoedème et l'insuffisance thyroïdienne (28-36)

L'étude de la pression artérielle dans le myxoedème et l'insuffisance thyroïdienne n'avait pas été jusqu'alors entreprise d'une façon complète. On ne trouve, en effet à ce sujet, que quelques faits épars signalés par Muggia, Parhon et Golstein, Combe. Nos recherches faites à ce point de vue dès 1907, ont été confirmées dans la suite par d'autres résultats personnels et ultérieurement par M. Vincent.

Les faits expérimentaux que nous avons pu établir, nous ont fourni de plus, une confirmation absolument remarquable des données cliniques.

Les troubles de la pression sanguine dans l'insuffisance thyroïdienne sont essentiellement caractérisés (en dehors de toute autre cause capable de les modifier dans un autre sens) par une *hypotension artérielle* souvent très accentuée.

Cet abaissement de la pression, sur 25 cas que nous possédons actuellement, s'est rencontré très net dans 24 ; dans un seul, la pression était normale et ce fait s'explique par l'existence chez le malade d'une sclérose rénale.

Cette hypotension, souvent considérable (10 cm. au lieu de 16 à 17 cm.) existe aussi bien chez le sujet jeune que chez l'adulte ; elle ne peut tenir, comme nous l'avons montré, à la taille du myxoedémateux car, si l'on prend les moyennes établies pour des sujets normaux de tailles diverses, on voit que dans ce cas encore, la pression artérielle de l'insuffisant thyroïdien est inférieure à celle d'un sujet de même taille.

L'hypotension n'existe pas seulement dans la classe des insuffisants thyroïdiens typiques, chez les myxoedémateux francs ; elle existe encore dans le crétinisme, elle est également nette, comme nous l'avons vu, dans l'insuffisance thyroïdienne d'origine opératoire. Elle se rencontre enfin dans la plupart des cas d'hypothyroïdie, mais est d'autant moins marquée que l'insuffisance thyroïdienne est elle-même plus fruste.

L'intérêt de ces constatations ne saurait échapper, car on voit ici encore le myxoedème tendre à conserver un des caractères de la première enfance: la faible tension artérielle par rapport à celle de l'adulte. En cela comme ailleurs, l'insuffisance thyroïdienne se montre maîtresse pour figer celui qu'elle atteint dans une perpétuelle enfance. Comme nous le montrerons

plus loin, ici également le *traitement thyroïdien* est capable d'un heureux effet, car en même temps qu'il améliore l'état général et les diverses fonctions, il tend à ramener à son chiffre normal la pression artérielle pathologiquement abaissée.

La pression artérielle dans le goitre et la maladie de Basedow (36)

En même temps que nous poursuivions ces recherches sur les troubles cardio-vasculaires dans l'insuffisance thyroïdienne, nous nous préoccupions également de rechercher l'état de la pression artérielle chez les sujets atteints de goitre (en dehors de tout signe d'hypothyroïdie) et chez les basedowiens. Notre investigation qui avait porté sur 10 cas de goitre et 4 cas de maladie de Basedow s'est enrichie depuis de 8 cas de goitre et de 4 autres cas de maladie de Basedow. Ces faits se répartissent ainsi au point de vue de l'état de la pression artérielle ; chez 14 sujets goitreux la pression était bien supérieure à la normale, même si l'on envisage l'âge avancé de certains de ces malades (de 20 à 23 cm. de mercure en général) ; chez 4 d'entre eux elle était au moins égale, sinon légèrement supérieure à son chiffre moyen normal (goitre kystique en général).

Chez les basedowiens, Demargne a trouvé que la tension artérielle était tout au moins égale à la normale ; chez 6 de nos malades elle se maintenait entre 18 et 22 centimètres de mercure, nettement supérieure à la normale par conséquent. Dans deux cas seulement, la pression était un peu abaissée (14 à 15 cm.) fait qui s'explique facilement, ces sujets étant atteints de tuberculose pulmonaire au début.

En résumé, si, dans l'insuffisance thyroïdienne la pression artérielle est inférieure à la normale, dans le goitre et la maladie de Basedow elle est, d'après nos recherches, le plus souvent nettement supérieure.

Action de l'extrait thyroïdien sur la pression artérielle dans l'insuffisance thyroïdienne (32)

Ces recherches, dont les résultats n'ont été que signalés dans diverses publications, doivent être prochainement exposées en entier, plus en détail. Nous ne pouvons, par conséquent, rapporter les faits que nous envisagerons dans ce travail d'ensemble et en particulier l'action cardio-vasculaire des extraits thyroïdiens chez l'homme normal et dans plusieurs maladies, les effets comparés d'extraits de la glande totale ou de produits spéciaux qui en sont retirés tels que l'iodothyrine, etc... Nous nous contenterons de résumer ici très brièvement les résultats de nos recherches sur l'action de

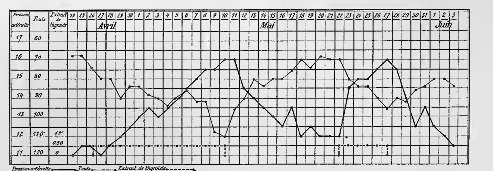


Fig. 3. — *Action de l'extrait thyroïdien sur la pression artérielle dans l'insuffisance thyroïdienne.*

La pression artérielle, primitivement abaissée, s'élève et tend à regagner son chiffre normal ; le pouls s'accélère légèrement ; ces effets s'atténuent après suspension de l'opothérapie thyroïdienne.

l'opothérapie thyroïdienne (extrait glandulaire total) dans le myxœdème, les hypothyroïdies, tous résultats que nous envisagerons essentiellement au point de vue des effets cardio-vasculaires produits.

Quoique les extraits thyroïdiens soient doués de propriétés hypotensives, il est un fait très remarquable c'est qu'appliqués au traitement de l'insuffisance thyroïdienne s'accompagnant d'hypotension artérielle, ils *relèvent très rapidement la pression sanguine* qui ne tarde pas à regagner son chiffre normal. Ce fait nous avons pu le constater dans tous les cas qu'il s'agisse de myxœdème typique, d'insuffisance thyroïdienne opératoire, ou acquise, fruste. La seule notion importante c'est ce retour à la normale de la pression pathologiquement abaissée ; en même temps d'ailleurs et coïncidant avec cette amélioration de la fonction circulatoire générale, on voit la cyanose des extrémités, le refroidissement de celles-ci s'atténuer, disparaître ; le pouls mieux frappé, prend ses caractères normaux et son rythme habituel alors qu'auparavant il était souvent ralenti, dépressible.

Les diverses autres fonctions du sujet se trouvent parallèlement améliorées. L'extrait thyroïdien agit donc sur l'appareil cardio-vasculaire comme il agit sur les autres appareils de l'organisme, c'est à dire en rétablissant leur état physiologique, normal.

Si l'on vient à suspendre le traitement opothérapique, on constate que la tension sanguine s'abaisse et tend à regagner son chiffre primitif ; une nouvelle application de la médication est capable de reproduire les effets antérieurs (*fig. 3*). Il semble cependant que, peu à peu, les modifications heureuses survenues sous l'influence de ce traitement persistent plus longtemps après sa suspension.

Nous ne pouvons insister plus longuement sur ces intéressantes constatations qui méritaient, comme on le voit, d'être signalées et prouvent que les troubles cardio-vasculaires de l'insuffisance thyroïdienne peuvent et doivent, au même titre que les autres signes d'athyroïdie, être traités par leur médication spécifique, l'extrait thyroïdien.

Considérations générales sur les troubles cardio-vasculaires de l'insuffisance thyroïdienne

Nous croyons utile de résumer en quelques lignes les principaux faits que nos recherches ont mis en évidence sur ce sujet.

L'insuffisance thyroïdienne chez l'homme, qu'il s'agisse de myxœdème typique ou fruste, s'accompagne le plus souvent de troubles cardio-vasculaires d'autant plus nets que l'athyroïdie est plus intense ; ils sont caractérisés par l'hypotension artérielle, quelquefois par la bradycardie, par des

troubles vaso-moteurs (cyanose, refroidissement des extrémités, lenteur des réactions vaso-motrices). Chez beaucoup de malades, l'auscultation nous a révélé un deuxième bruit cardiaque fortement frappé à l'orifice aortique ce qui semble indiquer une altération dans l'élasticité des valvules; ce fait cadre avec la notion d'un athérome d'origine athyroïdienne actuellement bien établie par les observations de plusieurs auteurs et dont nous avons signalé un cas typique. Les troubles cardio-vasculaires, l'hypotension artérielle, en particulier, s'atténuent et même peuvent disparaître sous l'influence du traitement par l'extrait thyroïdien.

Ces notions cliniques sont éclairées et confirmées par les recherches expérimentales qui nous ont montré que la thyroïdectomie totale s'accompagne d'hypotension artérielle très manifeste. Sans que nous puissions encore conclure au mécanisme étiologique de cet abaissement de la pression artérielle, (question sur laquelle nous poursuivons actuellement des recherches), il faut remarquer cependant que nous avons pu observer sous l'influence d'injections de sérum d'animal thyroïdectomisé un abaissement très net de la tension artérielle.

Les thyroïdites aiguës et leurs complications cardio-vasculaires (123)

De nombreuses observations de thyroïdite ou de strumite peuvent, à l'heure actuelle, être recueillies dans la science ; mais rares sont les cas dans lesquels on a mis en évidence, à l'état de pureté, l'élément pathogène cause de la maladie générale primitive et de l'infection thyroïdienne secondaire. De ces cas, il est donc toujours utile de donner de nouveaux exemples, aussi les faits que nous avons rapportés à ce point de vue, méritaient-ils d'être signalés. Les *symptômes cardio-vasculaires* que nous avons vus, d'autre part, survenir à titre de véritable complication au cours de ces inflammations thyroïdiennes et dont nous avons étudié les différents caractères, la pathogénie, constituent également une partie intéressante de ce travail.

Nous avons ainsi rapporté et discuté les observations de quatre malades atteints de thyroïdites : d'une femme qui succomba à une infection puerpérale avec thyroïdite à streptocoques ; d'une jeune fille qui dans le décours d'une fièvre typhoïde présenta une thyroïdite avec bacille d'Eberth mis en évidence par ponction capillaire de la glande enflammée. Dans un autre cas, il s'agissait d'une infection ourlienne, banale, suivie également de thyroïdite mais dont le microbe pathogène ne put être décelé ; enfin, chez un homme convalescent de pneumonie, l'inflammation thyroïdienne fut extrêmement marquée, compliquée de suppuration (pneumocoque à l'état

de pureté dans le pus) et tardivement de sclérose glandulaire avec signes très manifestes d'insuffisance thyroïdienne (troubles généraux, cutanés, digestifs, urinaires, hypazoturie, (apathie, etc...).

Dans ces quatre cas de thyroïdite, différents par leur évolution, leur cause pathogène, se sont cependant manifestés des symptômes cardio-vasculaires comparables. C'est l'étude de ces complications cardio-vasculaires qui constitue la seconde partie de ce travail. C'est tout d'abord la *tachycardie* (120-140 pulsations à la minute), n'ayant avec la température

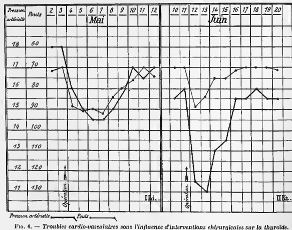


Fig. 4. — *Troubles cardio-vasculaires sous l'influence d'interventions chirurgicales sur la thyroïde.*
Il se produit dans ces cas un abaissement très manifeste de la pression artérielle, de la tachycardie, etc. phénomènes qui ne durent que quelques jours

aucun rapport, existant aussi intense que la fièvre soit forte, légère ou même nulle. Cette *dissociation entre le pouls et la température* est frappante et semble pouvoir être utile pour le diagnostic ; ce sont des *palpitations cardiaques* plus ou moins douloureuses, survenant par crises ; les *réactions vaso-motrices* peuvent être exagérées, s'accompagnant de sensations de chaleur, de sueurs généralisées ou localisées. Il existe un *abaissement notable de la pression artérielle*, capable d'atteindre jusqu'à 4, 5 ou même 6 centimètres de mercure au-dessous de la pression normale de

chaque sujet. Tous ces symptômes peuvent aboutir à un état véritablement grave d'*hyposystolie* tout passager d'ailleurs. Nous avons, à l'occasion de ces différents faits, rapproché quelques constatations identiques faites par plusieurs auteurs dans des observations isolées.

C'est ensuite l'étude de la *physiologie pathologique* de ces troubles qui a retenu notre attention : nous avons établi ainsi, en faisant intervenir les constatations anatomo-pathologiques et expérimentales qu'ils reconnaissent pour cause l'*hyperthyroïdie*. L'infection provoque un processus identique à celui que réalise la pilocarpine, elle amène le réveil de l'activité glandulaire, l'hypersécrétion (faits de Roger et Garnier).

On peut rapprocher de ces symptômes cardio-vasculaires des thyroïdites ceux qui surviennent souvent après *interventions chirurgicales sur la thyroïde*. Nous avons montré qu'en effet, chez un certain nombre de ces opérés on observe souvent : l'accélération du pouls, un abaissement marqué de la pression artérielle, un état fébrile passager (fièvre thyroïdienne), tous phénomènes d'ailleurs transitoires (*fig. 4*).

Mais c'est surtout au *syndrome de Basedow* que l'on doit comparer ces manifestations particulières de l'infection thyroïdienne. C'est là un point que nous avons assez longuement développé, en réunissant les principaux cas de goitre exophtalmique consécutifs aux thyroïdites aiguës infectieuses (en dehors du rhumatisme aigu).

Suivant leur intensité et leur durée, les réactions inflammatoires de la thyroïde causées par des microbes divers : pneumocoque, streptocoque, bacille d'Eberth, etc..., peuvent donc entraîner des troubles cardio-vasculaires également plus ou moins accentués. Peu marqués dans certains cas, et de ce fait capables de passer inaperçus s'ils ne sont pas recherchés, ils se manifesteront d'autre fois nettement, et, soit par leur gravité, soit par leur persistance, mériteront d'être considérés comme une *véritable complication cardio-vasculaire* des thyroïdites. Associés avec d'autres symptômes, ils pourront enfin constituer un syndrome de Basedow fruste et passager dans certains cas, dans d'autres au contraire typique et permanent.

Rapports de la thyroïde avec d'autres glandes à sécrétion interne

Au cours de ces différentes recherches, nous avons été amené à envisager les relations fonctionnelles qui peuvent exister entre la thyroïde et d'autres glandes à sécrétion interne. On a voulu voir, en effet, dans les perturbations de certaines d'entre elles, la cause pathogénique de divers syndromes thyroïdiens, de la maladie de Basedow en particulier ; on a

incriminé ainsi, plus particulièrement, le thymus, l'hypophyse. Les travaux que nous avons poursuivis également sur ces glandes nous ont permis d'envisager tout spécialement les rapports qui peuvent les unir à la thyroïde ; nous ne faisons que signaler ici ceux qui concernent les autres organes glandulaires et se trouvent, pour plusieurs encore, en cours à l'heure actuelle. Il nous a semblé préférable de réunir en un seul exposé général les résultats fournis par nos investigations poursuivies à ce sujet au triple point de vue expérimental, clinique, et anatomo-pathologique et d'exposer ainsi successivement les *relations fonctionnelles de la thyroïde et de l'hypophyse*, les *relations fonctionnelles de la thyroïde et du thymus*.

Comme on le verra, grâce à ces données que nous avons établies, il nous a été possible de discuter le rôle que peuvent jouer ces rapports glandulo-glandulaires en pathologie thyroïdienne, et d'en déduire certaines applications thérapeutiques dont les résultats, souvent heureux, constituent à leur tour une preuve en faveur de ces relations fonctionnelles.

Thyroïde et Hypohyse (32-34-64-66-69-77-84)

Les rapports de la thyroïde et de l'hypophyse ont donné lieu à de nombreuses recherches ; l'analogie dans la structure et dans le mode de sécrétion de ces deux glandes rendait, en effet, légitime l'hypothèse d'une association fonctionnelle et d'une suppléance possible dans le cas de destruction de l'une d'entre elles. Cependant, si pour les uns l'hypophyse subit une hypertrophie après thyroïdectomie, pour d'autres elle ne présente pas de modifications hyperplasiques appréciables. En clinique, si certains auteurs nient toute réaction de la pituitaire au cours d'affections diverses de la thyroïde, plusieurs considèrent au contraire cette réaction comme la règle, si bien que Salmon a pu, sur ces données, baser une conception pathogénique hypophysaire de la maladie de Basedow. On conçoit que des recherches entreprises aux points de vue expérimental, clinique, anatomo-pathologique, ont toujours un intérêt lorsqu'il s'agit de résoudre des problèmes discutés, par conséquent non résolus.

1° Recherches expérimentales

Nous avons étudié tout d'abord quels sont les *effets produits par la thyroïdectomie sur l'hypophyse*. Il nous a semblé nécessaire, pour résoudre cette question, d'étudier auparavant l'évolution pondérale de l'hypophyse suivant l'âge chez le lapin ; ainsi avons-nous pu nous baser sur des données certaines dans l'évaluation des réactions pondérales de cette glande après

l'ablation de la thyroïde chez cet animal. Le poids absolu de l'hypophyse croît avec l'âge pour atteindre son maximum chez le lapin adulte. La courbe des poids relatifs va en décroissant de plus en plus rapidement au fur et à mesure que le sujet avance en âge, l'augmentation du poids de la glande n'étant nullement proportionnelle à l'augmentation du poids du corps.

a) Chez les animaux thyroïdectomisés, présentant des signes manifestes d'insuffisance thyroïdienne (diminution de poids, etc...), le poids absolu de l'hypophyse s'est toujours montré *plus considérable* que celui des animaux témoins ; le poids relatif de la glande se trouve ainsi de beaucoup plus élevé chez l'animal opéré que chez le témoin. Bien plus, nous avons relevé pour l'hypophyse des thyroïdectomisés des poids de beaucoup supérieurs à ceux que l'on est susceptible de rencontrer chez des lapins normaux ayant atteint leur complet développement. Enfin, suivant l'âge, on remarque que la courbe des poids relatifs baisse plus rapidement chez les animaux témoins que chez les thyroïdectomisés. Histologiquement, on constate des signes très nets de *suractivité fonctionnelle* de la pituitaire.

b) N'ayant pu réussir dans nos essais de destruction de l'hypophyse chez le lapin à conserver l'animal assez longtemps en vie pour permettre l'étude de la thyroïde après hypophysectomie, nous avons recherché les *effets des injections d'extraits hypophysaires sur la thyroïde*. Sous l'influence de ces injections intra-veineuses, en nombre variant de 7 à 40 suivant les animaux, la thyroïde subit une augmentation nette de volume et de son poids absolu et relatif, par rapport à celle des témoins ; cette augmentation de poids semble proportionnelle au nombre des injections.

Histologiquement, on constate la présence de grandes quantités de colloïde qui ne nous paraissent pas manifester une suractivité de la glande, car l'état des éléments cellulaires plaide plutôt en faveur d'un ralentissement fonctionnel de l'organe. Nous pensons donc qu'il s'agit là d'un état pouvant être rapproché d'états analogues observés chez l'homme au cours du *goitre simple*.

c) L'étude des *effets physiologiques de l'extrait hypophysaire sur la thyroïde* et de l'*antagonisme des extraits thyroïdien et hypophysaire* est également intéressante.

Après Hallion et Carrion, nous avons pu constater que l'extrait hypophysaire, en injection intra-veineuse, en même temps qu'il produit une élévation générale de la pression artérielle entraîne une vaso-constriction prolongée des vaisseaux de la thyroïde, action réellement élective par sa durée et son intensité. Ces effets sont capables de nous expliquer les modi-

fications précédentes, survenues dans la thyroïde après injections répétées de tels extraits.

Nous avons d'autre part établi qu'il existe entre les extraits thyroïdien et hypophysaire un véritable antagonisme : chez l'animal l'extrait hypophysaire semble diminuer et notablement amender les symptômes d'intoxication thyroïdienne expérimentale ; d'autre part, ces deux extraits étant administrés simultanément à l'animal sain, l'extrait thyroïdien semble perdre sa toxicité et ne produit que beaucoup plus lentement des symptômes d'intolérance.

Ces faits expérimentaux prouvent donc l'*existence de rapports fonctionnels très manifestes entre la thyroïde et l'hypophyse;* l'action remarquable exercée par les extraits hypophysaires sur la thyroïde peut, comme on le verra, être mise à profit et expliquer les heureux effets de l'opothérapie hypophysaire dans certains cas de maladie de Basedow.

2° Recherches cliniques et anatomo-pathologiques

Nos recherches confirment, à ce sujet, les données expérimentales. Chez quatre sujets, porteurs de *goitres*, nous avons constaté l'augmentation de volume et de poids de l'hypophyse ; histologiquement on pouvait déceler tous les signes d'une hyperactivité de l'organe.

Dans l'*insuffisance thyroïdienne* (dans le myxoedème, et dans un cas de thyroïdectomie presque totale avec atrophie du fragment thyroïdien restant) nous avons décelé également l'augmentation du volume de l'hypophyse, avec hyperactivité cellulaire.

Enfin coïncidant avec une *dégénérescence cancéreuse de la thyroïde* (épithélioma primitif), nous avons noté une hypertrophie de la pituitaire dont les éléments étaient en grande activité.

En somme, dans ces divers cas de lésions thyroïdiennes, l'hypophyse manifestait sa réaction macroscopiquement et microscopiquement. Pour pouvoir conclure sûrement à l'hypertrophie, à l'augmentation de poids de la glande il était nécessaire de posséder des données numériques sur le poids de cet organe chez l'homme, aussi avions nous établi tout d'abord de même que chez l'animal, la courbe d'évolution pondérale de l'hypophyse suivant l'âge et le sexe.

3° Déductions et applications thérapeutiques

Ces notions permettent certaines déductions et applications thérapeutiques. Il est, en effet, possible de faire profiter certains malades (les tuberculeux par exemple) des substances chimiques, organiques, iode, arsenic,

contenues dans l'extrait thyroïdien, sans les exposer aux effets nuisibles que peut produire chez eux, rapidement, l'intoxication thyroïdienne même légère, en administrant simultanément l'extrait hypophysaire, antagoniste, capable lui aussi d'heureux effets dans diverses affections.

Mais ces faits cliniques et expérimentaux expliquent surtout les améliorations très nettes survenues chez certains malades atteints de goitre exophtalmique, soumis à l'opothérapie hypophysaire. Les recherches de MM. Rénon et Delille et celles que nous avons faites à ce sujet, constituent une confirmation remarquable de ces relations thyro-hypophysaires. Nous avons montré que si l'extrait d'hypophyse peut agir à titre de médication symptomatique, comme le veulent seulement Rénon et Delille, il peut également intervenir à titre de médication réellement spécifique, pathogénique peut-être, dans certains cas de goitre exophtalmique *guéris* par ce seul traitement, et dont nous avons fourni des observations. Nous en avons obtenu aussi quelques avantages pour combattre les signes de basedowisme chez certaines goitreuses et particulièrement au cours des accidents thyroïdiens de la ménopause.

Cet ensemble de recherches, dont on trouvera également divers points développés au chapitre « Hypophyse » suffit à *prouver l'existence de relations fonctionnelles importantes entre la thyroïde et l'hypophyse.*

Thyroïde et thymus (81-82-89-113)

Depuis longtemps, on s'est efforcé de rechercher les relations fonctionnelles pouvant exister entre le thymus et le corps thyroïde. En effet, on a signalé dans un certain nombre d'observations la persistance du thymus en coexistence avec diverses affections du corps thyroïde : goitre simple, insuffisance thyroïdienne, goitre exophtalmique ; on a conclu ainsi à une suppléance fonctionnelle entre ces deux glandes.

1° Recherches expérimentales

Les recherches expérimentales que nous avons entreprises dans le but d'apporter quelque lumière à cette question sont loin d'être aussi convaincantes et s'élèvent comme on va le voir, contre l'hypothèse de cette suppléance fonctionnelle. Elles peuvent se diviser en deux classes principales : dans la première nous envisagerons l'influence de la thyroïdectomie sur le thymus, dans l'autre nous étudierons les effets produits sur la thyroïde par l'ablation du thymus.

a) Le thymus après la thyroïdectomie. — Les documents que l'on possède à ce sujet sont contradictoires, car si les uns considèrent que la thyroïdec-

tomie entraîne l'augmentation de poids du thymus, les autres pensent au contraire qu'il s'agit plutôt d'atrophie. Ces divergences s'expliquent, semble-t-il, par l'absence de données certaines concernant l'évolution pondérale du thymus dans l'espèce animale sur laquelle ont porté les expériences ; dans une première série de recherches nous avons donc établi la courbe de l'involution thymique chez le lapin. Partant de ces faits nous avons pu conclure de nos expériences que les poids absolu et relatif du thymus sont *constamment inférieurs* chez les lapins thyroïdectomisés au poids de la glande chez les témoins de même portée ; il en résulte que l'involution complète du thymus est plus précoce chez l'animal thyroïdectomisé que chez l'animal normal.

L'étude microscopique de ces thymus atrophiés prouve que la glande ne présente pas de lésions manifestes spéciales, mais qu'il s'agit en réalité d'une véritable hypoplasie glandulaire. Dans ces conditions, on ne saurait admettre l'existence d'une suppléance fonctionnelle du thymus, au cours de l'insuffisance de la thyroïde.

b) La thyroïde après la thymectomie. — On ne possédait encore aucune indication concernant l'influence qu'exerce l'ablation du thymus sur le corps thyroïde. De nos recherches portant sur dix-huit animaux, se dégage cette conclusion que le poids absolu de la glande thyroïde est, après la thymectomie, toujours inférieur à celui qu'il atteint chez les animaux témoins. Ces variations quoique nettes ne sont pas assez marquées pour qu'il soit possible de les considérer comme l'indice d'une involution pathologique ou d'un arrêt dans le développement de la thyroïde consécutivement à l'opération. Les modifications histologiques sont, en effet, peu notables et n'ont rien de caractéristique.

Quoi qu'il en soit, le fait important qui se dégage de ces expériences, c'est l'absence d'une réaction positive de la thyroïde après ablation du thymus ; la thymectomie n'entraine pas l'hypertrophie de la thyroïde.

2° Recherches cliniques et anatomo-pathologiques

Il est un premier fait clinique qui semble s'opposer à l'hypothèse d'un rapport fonctionnel entre le thymus et la thyroïde, c'est la mise en évidence d'un gros thymus dans des états thyroïdiens tout à fait opposés, aussi bien dans l'insuffisance thyroïdienne, chez les myxœdémateux, que chez les goitreux et les basedowiens. On ne saurait donc comprendre pourquoi le thymus s'hypertrophie dans le goitre, la maladie de Basedow, alors qu'il y a sécrétion thyroïdienne suffisante, si on suppose qu'il peut suppléer le corps thyroïde absent chez les myxœdémateux. De plus, grâce aux données récentes établies par divers auteurs et par nous-même sur la courbe

d'involution thymique chez l'homme et les animaux, on doit reconnaitre que dans bon nombre de cas rapportés par les auteurs il ne s'agissait pas d'hypertrophie thymique mais bien d'un état normal de l'organe en rapport avec l'âge du sujet. Enfin, au cours de certaines affections, il est possible d'assister à l'*atrophie simultanée* de la thyroïde et du thymus ainsi que nous avons pu le mettre en évidence dans le cas de l'athrepsie. L'exposé de ces recherches se trouvera d'ailleurs plus développé au chapitre « *Thymus* ».

Ces différents faits *s'opposent donc à la conception admise par plusieurs auteurs d'une suppléance fonctionnelle entre la thyroïde et le thymus.* Réunis à d'autres arguments ils nous ont permis de discuter le rôle joué par cette glande dans la pathogénie de la maladie de Basedow.

Etudes sur le fonctionnement des divers organes et appareils dans l'insuffisance thyroïdienne

Par ces recherches nous avons pu montrer que, dans l'insuffisance thyroïdienne typique ou fruste, quelle qu'en soit l'origine, il existe le plus souvent un *trouble fonctionnel* général des divers organes, bien mis en évidence par l'*exploration fonctionnelle* à l'aide des méthodes appropriées. Cette insuffisance n'est pas due à une véritable lésion de l'organe puisqu'elle peut disparaitre sous l'infuence du traitement thyroïdien ; elle est essentiellement *secondaire à l'athyroïdie.* Ces notions sont intéressantes à connaitre et si quelques-unes étaient déjà signalées, nos recherches en les confirmant, les ont étendues et ont également montré comment elles peuvent être utilisées pour l'interprétation de certains symptômes de l'insuffisance thyroïdienne, des albuminuries, des glycosuries et diabètes en particulier.

Exploration fonctionnelle du rein, du foie, du tube digestif dans l'insuffisance thyroïdienne (111-126)

Chez cinq malades atteints d'insuffisance thyroïdienne à des degrés divers nous avons étudié, par les méthodes appropriées le fonctionnement de quelques organes. Nous avons ainsi constaté l'existence de *troubles fonctionnels* : *hépatiques, intestinaux, rénaux*, plus ou moins marqués suivant les cas, mais d'autant plus nets que l'insuffisance thyroïdienne était elle-même, plus accentuée. Sous l'influence du traitement thyroïdien une amélioration très notable s'est manifestée dans les diverses fonctions viscérales.

A titre d'exemple, nous signalerons ainsi que chez un myxœdémateux, la glycosurie alimentaire positive avec 30 gr. de glycose *avant*, était négative avec 120 gr. *après* un mois de traitement thyroïdien ; le chiffre de l'urée, primitivement abaissé à 10 gr. par 24 heures s'élevait ensuite à 29 gr. ; celui du phosphore ($P^2 O^5$ total) passait de 0,9 à 2.52 l'alimentation du sujet restant identique. L'élimination du bleu de méthylène, très intermittente avec des arrêts de plusieurs heures et dout la durée fut de près de quatre jours avant le traitement, devint après régulière, rapide (deux jours et demi). Sous l'infuence d'une injection de 5 milligrammes de phloridzine la quantité de sucre éliminé d'abord indosable, atteignit ultérieurement de 0 gr. 80 à 1 gr.. La traversée du tube digestif ralentie (près de trois jours), s'accéléra sous l'influence de la médication et redevint normale.

Les faits qui nous montrent l'insuffisance fonctionnelle d'organes importants, dont l'atteinte ne se manifestait par aucun signe clinique net, sont capables de fournir la pathogénie de certaines complications de l'insuffisance thyroïdienne : de certaines *albuminuries*, de certaines *glycosuries*, etc... Nous verrons, dans d'autres chapitres (voir *Diabète* et *Reins*) que ces notions sont importantes au point de vue thérapeutique puisque, connaissant leur véritable cause, on peut appliquer à ces manifestations morbides leur *traitement réel, spécifique*, souvent remarquable par sa rapidité d'action, la médication thyroïdienne.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire chez les insuffisants thyroïdiens (111)

La recherche de la capacité d'absorption et de fixation pour les différents sucres : glycose, lévulose, saccharose, chez les myxœdémateux nous a montré que la glycosurie alimentaire était d'autant plus nette et se manifestait avec une dose de sucre d'autant plus faible que le degré de l'insuffisance thyroïdienne était plus marqué. Sous l'influence du traitement thyroïdien, la capacité pour ces sucres, sans revenir tout à fait à la normale, s'en est du moins beaucoup rapprochée. Ces faits sont intéressants au point de vue de la pathogénie de certains diabètes d'origine thyroïdienne : nous les envisagerons plus complètement ailleurs.

Les glycosuries et les diabètes d'origine thyroïdienne (122-126)

Nous croyons utile, pour compléter les études précédentes, de mentionner ici, en un très court résumé, les faits qui concernent cette question dont on trouvera l'exposé complet au chapitre « Diabète ».

On peut d'après nos recherches classer en *deux catégories principales* les glycosuries d'origine thyroïdienne :

1) Dans une première série de faits, la *glycosurie se trouve placée immédiatement sous la dépendance de la glande thyroïde*, la glande agissant par sa sécrétion, que celle-ci soit normale et insuffisamment neutralisée ou qu'elle soit anormale par sa qualité ou par sa trop grande quantité (glycosuries dans le goitre, la maladie de Basedow, l'hyperthyroïdie expérimentale ou thérapeutique).

2) Dans d'autres cas, au contraire (insuffisance thyroïdienne, athyroïdie) *la glande thyroïde n'agit que par un intermédiaire, secondairement*, en produisant l'insuffisance d'autres organes dont le fonctionnement normal est nécessaire pour la régulation du métabolisme de la matière sucrée dans l'organisme ; les troubles de la glycémie se trouvent, dans ces conditions, essentiellement en rapport avec le degré d'insuffisance fonctionnelle de ces organes.

De là ressort cette notion thérapeutique que si, dans la seconde catégorie de faits l'opothérapie thyroïdienne est capable d'entraîner la disparition de la glycosurie, par contre dans la première elle sera dans la grande majorité des cas contre-indiquée.

Recherches sur le goitre exophtalmique

La persistance du thymus dans la maladie de Basedow ; son rôle dans la pathogénie de cette affection (89)

Chez une femme atteinte de maladie de Basedow, ayant succombé à un ramollissement cérébral, nous avons pu mettre en évidence un thymus du poids de 5 gr. 70. A l'occasion de cette observation nous avons réuni les principaux faits de persistance du thymus dans cette affection, épars dans la science et, grâce à des recherches expérimentales cliniques et anatomo-pathologiques que nous possédions sur ces glandes thymus et thyroïde, il nous a été possible de discuter le rôle du thymus dans la pathogénie du goitre exophtalmique.

Afin de ne pas répéter en deux chapitres différents le résumé de ce travail, nous croyons préférable de ne pas y insister ici, car il se trouvera mieux à sa place à côté de l'exposé de nos recherches sur la pathologie du thymus. Rappelons cependant la dernière phrase de nos conclusions qui les résume toutes : la présence du thymus dans la maladie de Basedow, nous semble devoir être envisagée non pas comme l'effet d'une suppléance ou d'une hypertrophie vicariante de l'organe, mais bien plutôt comme la simple persistance de cette glande.

Action de l'extrait d'hypophyse dans la maladis de Bassdow (31-32-34)

Nos recherches ont été publiées peu de temps après celles de MM. Rénon et Delille qui, les premiers, ont constaté les heureux résultats produits par l'opothérapie hypophysaire dans la maladie de Basedow. Elles ont été confirmées dans la suite par un certain nombre d'autres auteurs et par de nouveaux cas personnels ; grâce au laps de temps très long pendant lequel nous avons pu suivre certains malades ainsi traités (près de 3 ans) il nous est possible de juger mieux des effets réels de cette médication.

Prescrit à des doses variant de 0 gr. 30 à 1 gr. au plus par vingt-quatre heures, l'extrait d'hypophyse (total) entraîne une amélioration souvent rapide des divers symptômes basedowiens. C'est ainsi que les sueurs, la diarrhée, le tremblement, l'émotivité sont rapidement amendés ; le goitre diminue de volume, s'affaisse véritablement quelquefois, devient moins pulsatile. Le pouls se ralentit, peut même revenir à son chiffre normal ; enfin nous avons toujours constaté une amélioration générale avec augmentation progressive du poids des malades. Après suspension de l'extrait, ces symptômes reparaissent atténués et une nouvelle application dn traitement est capable de les amender à nouveau ; après plusieurs périodes de traitement (d'une durée de 15 jours chacun) on peut constater une amélioration générale qui, si elle n'est pas complète, est cependant remarquable et nullement négligeable.

Grâce à ce traitement, les symptômes de la maladie ont été dans tous les cas (8 malades) favorablement influencés. Mais, ce qui nous semble faire l'intérêt particulier de ces résultats, c'est la *persistance dans deux cas d'une véritable guérison* de la maladie, *tout traitement étant suspendu depuis près de trois ans*. Seule, l'exophtalmie très légère est encore manifeste, mais on ne constate plus aucun signe de basedowisme, la thyroïde est à peine visible, nullement pulsatile, au contraire assez résistante à la palpation.

Ces faits sont donc intéressants et l'on s'explique les heureux résultats de ce traitement si l'on se rappelle, d'une part, les rapports fonctionnels qui unissent la thyroïde et l'hypophyse, d'autre part, les propriétés même des extraits hypophysaires. Nous pensons que si dans bon nombre de cas de maladie de Basedow l'opothérapie hypophysaire n'agit que comme *médication symptomatique*, pour d'autres, au contraire, dans lesquels l'amélioration est durable, telle que l'on peut parler, après avoir suivi aussi longuement que dans nos deux cas les malades, d'une véritable guérison, on est porté à croire que l'action de ce traitement est plus complexe, et peut-être *pathogénique*. Nos recherches cliniques et expérimentales nous engagent, en effet, à conclure que l'hypophyse peut, *dans certains cas* de maladie de

Basedow, intervenir comme cause pathogénique principale, cette conclusion s'accordant, tout en étant moins étendue qu'elles, avec les idées de A. Salmon sur l'origine hypophysaire du goitre exophtalmique.

Polyuris simple et maladie de Basedow (112)

On a, plusieurs fois, signalé la coexistence de la maladie de Basedow et d'une polyurie plus ou moins considérable s'accompagnant quelquefois de glycosurie et des signes d'un véritable diabète. Dans le cas que nous avons rapporté il s'agissait de polyurie simple, très abondante (12 à 15 litres d'urine par 24 heures), chez un jeune homme de 20 ans présentant des signes caractéristiques de goitre exophtalmique : goitre, tachycardie, palpitations cardiaques, tremblement, suours, sensations de chaleur, etc.

Il ne semblait pas s'agir de polyurie nerveuse, et divers traitements appliqués dans cette hypothèse étaient restés sans résultat. Pensant qu'il y avait peut-être un rapport entre cette maladie de Basedow et la polyurie, nous appliquâmes à ce sujet le *traitement antithyroïdien* par l'hémato-éthyroïdine et en moins d'un mois les signes de goitre exophtalmique étaient très amendés, l'émission urinaire était tombée à 3 et 4 litres par 24 heures. Trois mois après la cessation du traitement, ces améliorations persistaient. Si donc on se base sur la coexistence du goitre exophtalmique et de la polyurie sans glycosurie, et d'autre part sur l'amélioration, passagère tout au moins, de ces symptômes sous l'influence du traitement antithyroïdien, on peut songer à une relation entre ces deux affections et penser qu'à côté des diabètes sucrés (étudiés plus loin), il peut y avoir des *diabètes insipides dont l'origine thyroïdienne est possible.*

Eléphantiasis dans la maladis de Basedow (119)

On sait que Meige a réuni sous le nom de « trophœdèmes » une série de manifestations pathologiques consistant en des œdèmes aigus ou chroniques, qui ne peuvent s'expliquer par aucune cause mécanique, dyscrasique, ni inflammatoire.

On a observé ces troubles trophiques dans un certain nombre d'affections, chez des épileptiques, chez des acromégaliques. Laignel-Lavastine et Thaon ont publié l'observation d'une goitreuse présentant le syndrome de Basedow avec œdème chronique des cuisses et des jambes. C'est la seule observation de *trophœdème dans la maladie de Basedow* ; aussi celle que nous avons rapportée est-elle, à ce point de vue, intéressante. Il s'agissait d'une femme de 63 ans, atteinte de goitre exophtalmique typique et présentant

depuis huit à dix ans, c'est-à-dire deux ou trois ans après le début de la maladie de Basedow, un œdème dur, rougeâtre, localisé aux deux jambes et remontant presque jusqu'aux genoux. La peau était à ce niveau rugueuse ; par places de coloration brun noirâtre. Il s'agissait là, en somme, d'éléphantiasis, d'origine non inflammatoire, pouvant être identifié au trophœdème chronique de Meige. Il nous semble qu'il y a un rapport entre cette lésion cutanée et la maladie de Basedow, capable comme l'acromégalie, de produire des troubles trophiques divers.

THYMUS

PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE. PATHOLOGIE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les notions que l'on possède sur les fonctions du thymus étant, malgré des travaux déjà nombreux, pour la plupart contradictoires, il nous a semblé qu'afin d'étudier et de discuter plus sûrement certains points do la pathologie de cette glande, il était tout d'abord nécessaire d'établir expérimentalement son rôle principal dans l'organisme normal. Si pour les uns, en effet, le thymus n'exerce aucune influence sur la croissance et sur la nutrition, pour d'autres au contraire la thymectomie entraîne des modifications appréciables, soit dans l'accroissement de l'animal, soit dans le développement du squelette ou de divers organes. Depuis 1907, nous avons donc entrepris à ce sujet une série de recherches dont les résultats très probants, en précisant et en étendant nos connaissances sur les fonctions du thymus et sur ses relations avec d'autres glandes, nous ont permis d'aborder l'étude de divers syndromes dans lesquels cet organe semble jouer un rôle important. Plusieurs des faits que nous avons ainsi établis ont été confirmés dans ces derniers temps par les travaux de divers auteurs, en particulier à l'étranger par ceux de Ugo Soli.

Recherches sur les fonctions du thymus

Evolution normale du thymus et destruction expérimentale de la glande (113)

Après avoir réuni et résumé les travaux principaux concernant la physiologie générale du thymus, nous avons montré que la diversité et la discordance des résultats obtenus jusqu'alors était due surtout aux conditions d'expérimentation dans lesquelles s'étaient placés la plupart des auteurs. Il est, en effet, de toute nécessité avant de pratiquer l'ablation d'un organe d'en connaître l'*évolution normale* dans l'espèce animale envisagée. Or, il est logique d'admettre qu'une glande atteint son maximum d'activité fonctionnelle au moment même où elle possède son poids relatif et absolu maximum.

Nous avons établi que chez le lapin (animal sur lequel ont porté généralement nos expériences) le thymus augmente de poids jusqu'à la puberté, ne régresse que lentement à partir de cette époque et subsiste encore chez les animaux d'un âge avancé. Cette *courbe d'évolution* est comparable à celle que l'on peut mettre en évidence chez l'homme et on doit conclure avec Hammar, Sury, que chez l'homme comme chez l'animal, le thymus est susceptible de persister et de s'accroitre jusqu'à l'âge adulte. Si l'on envisage plus particulièrement l'évolution du poids relatif, on s'aperçoit que c'est au voisinage de la naissance qu'il atteint son apogée. On doit donc considérer que l'action maxima de la glande est surtout manifeste dans les premières semaines de la vie et s'atténue au fur et à mesure qu'on s'en éloigne ; c'est là une notion qui nous a engagé à pratiquer l'ablation de la glande à une époque aussi rapprochée que possible de la naissance. Du fait que chez certains animaux, le lapin et le cobaye en particulier, le thymus persiste très longtemps et même durant toute la vie, les auteurs ont cru pouvoir s'adresser à des animaux déjà avancés en âge pour pratiquer l'ablation de la glande ; on s'explique ainsi que dans leurs expériences cette opération n'ait été suivie que de troubles insignifiants, même nuls.

Pour mettre en évidence les principales fonctions d'un organe glandulaire, on utilise de préférence les procédés permettant une destruction plus ou moins complète de celui-ci ; malgré les difficultés dues à la situation profonde du thymus et aux rapports qu'il contracte avec des organes et des vaisseaux importants, nous nous sommes adressés à la méthode de l'*ablation sanglante*. Ainsi que nous l'avons montré, seule elle permet la suppression totale de l'organe, résultat que ne peuvent produire des sérums cytotoxiques, ou des applications répétées de rayons de Rœntgen. Nous ne pouvons exposer ici la *technique* que nous avons instituée ; toujours est-il que grâce à elle il nous a été possible d'enlever *entièrement* le thymus chez des lapins très jeunes, dont le poids a varié de **300 grammes** à **700 grammes**.

Nous n'avons observé aucune complication opératoire et grâce à une rigoureuse asepsie, la plaie du cou s'est toujours réunie par première intention. Aussitôt après l'opération, les animaux, replacés dans leurs cages, n'ont présenté ni troubles ni accidents d'aucune sorte ; chaque opéré était accompagné d'un témoin de même porté, placé dans des conditions d'habitat et d'alimentation identiques. Grâce à cette technique expérimentale rigoureuse que nous venons d'indiquer très rapidement, nous avons pu observer les résultats suivants qui nous paraissent bien établis.

Influence de la thymectomie sur la croissance et le développement général de l'individu (62-67-113)

On peut dire que, d'une façon générale, l'ablation du thymus produit des troubles très manifestes de la croissance ; quelques exemples mettront bien en évidence cette action.



Fig. 5. — *Influence de la thymectomie sur la croissance.*
Lapin thymectomisé et son témoin. Le poids de l'opéré est de 400 grammes inférieur à celui de l'animal normal.

Un animal opéré *tardivement* (700 gr.) présente une courbe de poids sensiblement parallèle à celle de son témoin ; la différence maxima, observée 23 jours après l'intervention ne dépassant pas 230 gr., et s'atténuant rapidement si bien qu'il devient difficile de distinguer les animaux. La thymectomie, chez un lapin ayant atteint ce degré de développement n'a donc qu'une *influence faible* et passagère.

Des animaux opérés *plus jeunes* (500 gr.) ont déjà une croissance beaucoup plus lente, quoique progressive : un mois après l'intervention on peut constater des différences de 3 à 400 gr. Mais peu à peu les courbes des poids tendent de plus en plus à rejoindre celles des témoins, si bien qu'elles arrivent à se confondre. Des animaux dont le degré de développement est moins avancé ainsi que le montre leur poids présentent donc, après thymectomie, des *troubles de croissance nets* bien que passagers.

Si l'on s'adresse enfin à de *tout jeunes lapins* les résultats deviennent encore plus probants ; à la suite de l'opération les courbes de poids d'abord parfaitement superposables s'éloignent, les différences qui les séparent s'accentuent lentement, progressivement peuvent atteindre au bout de un ou deux mois jusqu'à 600 gr. Cependant ces troubles ne sont pas persistants, car si l'on vient à suivre longtemps (5 à 6 mois) les opérés, on voit qu'ils sont susceptibles de regagner et même de dépasser le poids de leur témoin *(fig. 5 et 6)*.

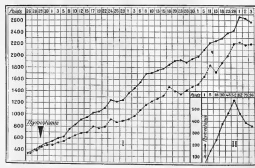


Fig. 6. — *Graphique I.* Courbes d'accroissement d'un lapin thymectomisé et de son témoin (*trait plein*).

Graphique II. Tracé indiquant les différences de poids constatées entre les deux animaux dans les mois qui ont suivi la thymectomie.

Nos expériences nous ont ainsi permis de conclure que la thymectomie chez l'animal déjà âgé ou ayant atteint son presque complet développement ne produit qu'un minimum d'effet, l'accroissement de l'animal ne subissant aucun retard appréciable et son état général n'étant pas modifié.

Si l'on s'adresse au contraire à des sujets plus jeunes et à une époque

aussi rapprochée que possible de la naissance, les effets consécutifs à l'ablation du thymus sont très nettement appréciables. La croissance s'opère beaucoup moins activement, quoique régulière, et malgré l'excellent état général de l'animal ; il n'y a, en effet, aucun trouble spécial rappelant même de loin les phénomènes cachectiques de l'athyroïdie. Les perturbations de la croissance occasionnées par l'absence du thymus ne semblent être que de durée passagère, les animaux étant susceptibles de rattraper au bout d'un laps de temps plus ou moins long le retard qu'ils ont subi dans leur développement général.

L'appareil squelettique après l'ablation du thymus (85-113)

Nous avons étudié d'une façon complète l'appareil squelettique de la plupart de nos animaux, opérés et témoins. Les os, préparés d'une façon identique, ont été examinés à l'aide de pesées, de mensurations ; les courbures en ont été spécialement analysées ; l'emploi de la radiographie nous a permis d'en apprécier la structure interne ; enfin des recherches ont été faites sur la constitution chimique de ces pièces osseuses.



Fig. 7. — *Crânes de lapin thymectomisé (A) et de lapin témoin (A').*

Au point de vue *anatomique*, il est nécessaire tout d'abord d'insister sur la *taille* et le *poids* des différents os. Les divers segments squelettiques des opérés présentent une *réduction très nette de la taille et du volume ;* leur *poids* est également *inférieur* à celui des os témoins. A ce point de vue, les différences maxima s'observent chez les lapins sacrifiés à cette époque même où le ralentissement du développement général est à son degré le

plus marqué. Généralement les troubles de croissance portent sur tout l'appareil squelettique; cependant, dans nombre de cas, certains os semblent plus particulièrement atteints et parmi eux les os des ceintures, bassin *(planche II, fig. 3)*, omoplate ; cependant les différences sont très notables et très manifestes pour les autres os du squelette, fémur, tibia *(planche II, fig. 1 et 2)*, humérus, radius, cubitus. Les os du crâne participent eux-mêmes, à ces modifications, leurs diamètres se trouvant réduits d'une manière générale et proportionnelle chez l'animal thymectomisé *(fig. 7)*.

Les os ont généralement conservé leur aspect normal, leurs différents segments se trouvant dans le rapport volumétrique habituel. Cette réduction de taille, de volume, suit partiellement la courbe d'évolution générale du sujet, car elle a également tendance à s'atténuer au fur et à mesure que l'animal opéré regagne le poids de son témoin ; à ce moment, cependant, il subsiste encore un certain degré d'infériorité facilement constatable dans le développement du squelette.

Ces différents résultats correspondent à ceux qu'on observe chez les animaux opérés jeunes ; lorsqu'on s'adresse à des animaux plus âgés, la réduction de la taille et du volume des os devient de moins en moins marquée, pour devenir complètement inappréciable chez les lapins proches de l'état adulte.

En rapport avec cette réduction générale de poids et de taille on remarque l'aspect plus grêle de l'os de lapin thymectomisé, les saillies normales et les crêtes d'insertions musculaires en sont moins marquées et pour ainsi dire atténuées. Nous n'avons pas constaté de malformations ou de déviations anormales suffisamment nettes et assez constantes pour conclure à une action spéciale de la thymectomie dans ce sens.

La *structure intime* des os de lapin thymectomisé étudiée à l'aide de la *radiographie (Planche II, fig. 1 et 2)* ne présente pas d'altération notable. Ces os étant toutefois de volume légèrement réduit il n'est pas étonnant que l'épaisseur du tissu compact de la diaphyse en soit également amoindrie. Nous n'avons constaté aucune différence dans l'état du cartilage de conjugaison et il n'existe pas de soudure précoce ou tardive des épiphyses. La *résistance* de ces pièces osseuses n'est pas sensiblement inférieure à la normale ; il n'y a pas de ramollissement osseux.

Enfin, si certains auteurs ont pu constater après thymectomie une élimination plus abondante du *calcium*, les *recherches chimiques* faites sur la constitution des os de nos opérés et des témoins ne nous ont montré aucune différence notable : la teneur en chaux des os de lapin thymectomisé est, toutes proportions gardées, entièrement comparable à celle des os de lapin témoin.

Thymus et appareil cardio-vasculaire (49-113)

Nous avons recherché si le thymus possédait une action spéciale sur la circulation, une fonction cardio-vasculaire comme d'autres glandes, surrénales, thyroïde, etc... A ce sujet, nous avons entrepris deux séries d'expériences ; dans la première nous avons étudié l'action des extraits de thymus sur la pression artérielle ; dnns la seconde nous nous sommes demandés quels effets la thymectomie peut produire sur l'appareil circulatoire.

1) Action de l'extrait de thymus sur la pression artérielle

Nous avons recherché l'action, sur la pression artérielle, d'extraits de thymus d'enfant, et de différentes espèces animales : du lapin, du veau, de l'agneau. D'une façon générale, sous l'influence d'une injection intraveineuse d'extrait thymique, la *pression artérielle s'abaisse* à un degré plus ou moins marqué suivant les doses employées. Une forte dose est capable de produire une chute brusque et considérable de la tension, mais en même temps, apparaissent des troubles respiratoires et généraux graves, des convulsions et la mort. Des injections de doses plus faibles tout en n'entraînant pas de symptômes généraux, sont suivies d'un abaissement de la pression sanguine, celle-ci ne tardant pas, dans ces cas, à revenir à son chiffre primitif.

Malgré cette action circulatoire *très marquée*, *hypotensive*, l'extrait de thymus est incapable, comme nous l'avons montré, d'empêcher à doses égales, l'action hypertensive d'un extrait de surrénales.

L'étude que nous avons faite de l'action sur la pression artérielle des extraits de *ganglion lymphatique*, montre qu'il y a entre les résultats produits par cet extrait et par l'extrait de thymus une analogie très complète. On peut donc penser, étant donnée la structure du thymus, que dans cette action cardio-vasculaire c'est la partie lymphatique de cet organe qui joue le rôle le plus important. On doit alors se demander, et c'est là une conclusion importante si, plus que le ganglion lymphatique, le thymus possède une sécrétion interne spécifique agissant sur la pression artérielle. Les faits suivants semblent ne pas plaider beaucoup en faveur de cette sécrétion spécifique.

2) Influence de l'ablation du thymus sur la pression artérielle

Nous avons recherché si l'ablation du thymus était capable d'entraîner comme celles d'autres glandes à sécrétion interne, des troubles de l'appareil cardio-vasculaire. Etudiée dans plusieurs cas, chez des animaux thymec-

tomisés depuis des temps variables et en même temps chez leurs témoins, la *pression artérielle s'est trouvée toujours égale*, les chiffres observés étant absolument comparables, sinon identiques. D'autre part, l'examen des vaisseaux ne nous a permis dans aucun cas de constater d'altération de leurs parois. Le cœur, enfin, ne subit pas de modification appréciable de son poids qui reste dans des proportions normales vis-à-vis du poids total de l'organisme.

Rapports et relations fonctionnelles du thymus avec les autres organes (81-82-113)

Il était intéressant de rechercher si l'absence du thymus entraîne dans l'organisme des modifications réactionnelles plus ou moins spécifiques, telles qu'en entraînent d'autres glandes à sécrétion interne. Sachant, d'autre part, que le thymus joue certainement un rôle lymphopoiétique important, nous avons été amenés à étudier également les modifications qui pouvaient survenir après son ablation dans les tissus lymphoïdes, la rate, la moelle osseuse et les ganglions.

Nous résumerons très rapidement les faits nouveaux que nous avons ainsi établis et dont plusieurs ont une certaine importance au point de vue des déductions pathologiques qu'ils comportent.

Thymus et capsules surrénales

Il résulte de nos recherches que le thymus ne semble présenter aucune relation fonctionnelle notable avec les capsules surrénales ; la thymectomie, en effet, n'exerce pas sur ces glandes d'influence spécifique appréciable.

Thymus et hypophyse

En considérant le poids moyen de l'hypophyse, tel que nous l'avons établi chez le lapin, nous pouvons conclure qu'il n'est guère possible de regarder les variations pondérales de la pituitaire après thymectomie comme caractéristiques d'une réaction positive. Si faibles que puissent être les modifications volumétriques d'un organe aussi petit que l'hypophyse, elles sont cependant manifestes chez des lapins de poids voisins, à la suite de la thyroïdectomie et de la castration.

Thymus et thyroïde

Nous avons eu déjà l'occasion d'étudier les rapports de la glande thyroïde et du thymus. Nos recherches ont établi que si la thyroïdectomie ne s'accompagne pas d'hypertrophie du thymus mais au contraire de son

Planche II

Effets de l'ablation du Thymus sur le développement du squelette

Fig. 1. — Radiographies de fémurs de lapin thymectomisé (à gauche) et de lapin témoin (à droite).

Fig. 2 — Radiographies de tibias de lapin thymectomisé (à gauche) et de lapin témoin (à droite).

Fig. 3. — Ceintures pelviennes de lapin thymectomisé (à droite) et de lapin témoin (à gauche).

Effets de l'ablation du Thymus sur le développement du squelette





Fig. 1

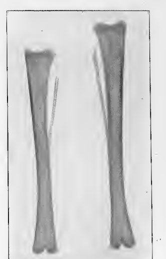


Fig. 2



Fig. 3

involution précoce, la thymectomie ne provoque pas plus de réaction positive de la thyroïde. Ce sont là des arguments très importants qui s'élèvent contre la conception d'une suppléance hypothétique et bien souvent invoquée de ces deux organes.

Thymus et foie

D'une manière assez constante, les poids absolus et relatifs du foie l'emportent chez les animaux thymectomisés sur ceux des témoins ; l'étude microscopique ne nous a fourni aucune constatation capable d'aider à interpréter d'une manière satisfaisante cette augmentation de volume de la glande hépatique. Les *reins* ne semblent avoir aucun rapport avec le thymus, ils demeurent sans réaction appréciable après l'ablation de l'organe.

Thymus et rate

Le thymus et la rate, tous deux susceptibles de jouer un rôle important dans la formation des globules blancs, paraissent par là même capables de se suppléer réciproquement. Si nos recherches ne nous ont pas permis d'observer d'hypertrophie splénique manifeste, l'étude histologique semble cependant indiquer une *réaction des éléments lymphoïdes* de la rate : on peut constater ainsi une augmentation assez nette du nombre et du volume des corpuscules de Malpighi.

Thymus et testicules

Il se produit après ablation des testicules une augmentation nette du poids du thymus ; divers auteurs sont à ce sujet d'accord. Mais il n'en est plus de même lorsqu'on envisage l'effet de la thymectomie sur les testicules. Nous avons constaté, comme Ugo Soli, une diminution remarquable du poids de ces glandes qui peuvent peser jusqu'à six fois moins que les testicules des témoins. Chez des animaux sacrifiés plus tardivement, le poids de ces organes tend à s'équilibrer et l'examen histologique ne permet plus à ce moment d'établir de distinction entre les deux glandes, de témoins et d'opérés. Ces constatations anatomiques cadrent avec ce fait que les animaux déthymés ont conservé leur fécondité, puisque, comme nous l'avons vu, ils sont susceptibles de se reproduire.

Thymus et ovaires

Nos recherches confirment entièrement celles d'Ugo Soli ; l'ovaire après la thymectomie subit un ralentissement manifeste de croissance mais, là encore, ce phénomène n'est que passager, car l'organe est capable de récupérer ultérieurement son volume normal. Ces différences pondérales

s'accompagnent de modifications générales dans l'aspect dee ovaires des thymectomisées ; caux-ci sont beaucoup plus petits ; les follicules ovariens sont moins volumineux et font moins saillie à la surface de l'organe *(fig. 8)*. Il semble qu'il y ait dans la maturation des folliculee un retard plus ou moins accentué. Le tissu interstitiel semble moins abondant dans l'ovaire des animaux opérée. Il ne s'agit pas là, d'ailleurs, de modifications profondes et définitives de la glande puisque les femelles déthymées sont susceptibles de reproduiredans des conditions qui semblent normales.



Fig. 8. — *Effets de la thymectomie sur les ovaires.*
Ovaires de lapine thymectomisée (en haut), et de lapine témoin (en bas).

Il semble donc qu'il existe entre le thymus et les glandes génitales des rapports assez manifestes ; mais on ne saurait réellement conclure à un balancement fonctionnel, réciproque, entre le thymus et les glandes sexuelles mâle et femelle.

En dehors de ces relations, le thymus ne paraît pas se trouver lié d'une façon certaine et nette avec d'autres organes ; seuls les éléments lymphoïdes de la rate pourraient indiquer, par leurs caractères histologiques, un certain degré de réaction.

La sécrétion interne du thymus. Rôle des corpuscules de Hassal (96)

Les recherches de divers auteurs et les nôtres en montrant l'influence du thymus sur le développement somatique et la croissance du squelette semblent indiquer qu'on doive considérer cet organe comme possédant une

sécrétion interne. Cependant, anatomiquement, la structure du thymus ne répond pas entièrement aux caractéristiques d'un organe glandulaire ; le thymus est, en effet, un organe lymphoïde à structure un peu spéciale dont la caractéristique réside dans la présence des *corpuscules de Hassal*. On comprend ainsi pourquoi on a voulu dans ces derniers temps attribuer à ces formations un rôle actif et y localiser le centre générateur de la sécrétion de l'organe. Les documents *anatomiques, physiologiques* et *anatomo-pathologiques* que nous avons recueillis dans ces dernières années sur cette question ne nous permettent pas d'accepter cette hypothèse et de considérer les corpuscules de Hassal comme tenant sous leur dépendance une sécrétion interne de l'organe.

Au point de vue *anatomique*, les corpuscules de Hassal apparaissent, en effet, d'une façon relativement tardive au cours de l'ontogénèse ; ils sont, chez certaines espèces animales, petits et peu nombreux ; leur quantité s'accroît parallèlement au degré d'involution du thymus et ils sont au contraire plus rares à ce moment même où l'organe atteignant son développement le plus complet présente vraisemblablement son activité maxima.

Au point de vue *physiologique*, nous avons montré que les effets circulatoires des extraits de thymus et de ganglion lymphatique étant comparables, on doit rattacher l'action particulière du thymus sur la circulation bien plutôt aux formations lymphoïdes que la mettre sous la dépendance des corpuscules de Hassal.

Enfin, l'étude que nous avons faite du thymus chez les athrepsiques aux points de vue *anatomo-pathologique et physiologique* peut être considérée comme la vérification des expériences précédentes. Le thymus des athrepsiques caractérisé anatomiquement par la diminution du tissu lymphatique et l'augmentation des corpuscules de Hassal a cependant perdu presque complètement ses propriétés physiologiques hypotensives.

Ces faits montrent donc que l'augmentation du nombre des corpuscules de Hassal doit être considérée comme un signe d'*involution* et non comme une manifestation spéciale d'activité, celle-ci se trouvant au contraire en rapport avec le degré de développement du *tissu lymphatique*.

Considérations générales sur les fonctions du thymus

Nous croyons utile, pour clore cet exposé de nos recherches sur les fonctions du thymus, de *résumer très brièvement* les points principaux qui se dégagent de cette série d'études.

1° L'ablation du thymus est une opération facilement réalisable qui,

dans des conditions opératoires convenables, n'entraine pas la mort de l'animal, même à longue échéance.

2° La thymectomie est suivie d'un maximum d'effet lorsqu'elle est pratiquée chez des animaux très jeunes ; l'ablation de cette glande s'accompagne dans ces cas d'un ralentissement notable de la croissance. Mais ces effets sont d'autant moins accentués que l'on s'adresse à des sujets plus avancés en âge, si bien qu'ils sont pour ainsi dire nuls lorsque l'opération porte sur un animal dont le développement est presque terminé.

3° L'évolution du squelette est également retardée dans de fortes proportions chez les animaux thymectomisés. Les modifications observées portent essentiellement sur le poids et les dimensions générales des os, sans que l'on puisse parler de malformations véritables, exagération des courbures, gonflement épiphysaire, ramollissement osseux, etc.

4° La plupart des organes glandulaires de l'économie ne semblent pas réagir d'une manière spécifique à la suite de l'ablation du thymus.

Cependant la diminution passagère du poids des glandes génitales mâle et femelle apparait assez constante chez les animaux déthymés, sans que nous pensions que ce phénomène soit l'indice d'un lien fonctionnel entre les deux organes. Il s'agit plutôt là d'un retard dans l'évolution génitale, marchant de pair avec le retard général de tout l'organisme des animaux thymectomisés.

5° Toutes ces modifications survenues dans le développement somatique, squelettique, et des divers organes, ne sont du reste pas permanentes, et tendent de plus en plus à s'atténuer au fur et à mesure qu'on s'éloigne davantage de l'époque où a été pratiquée l'ablation du thymus.

6° Ces résultats expérimentaux concordent avec l'opinion soutenue par les anatomistes que le thymus acquiert son maximum de développement relatif au cours des premières années de la vie. Ils permettent d'autre part de donner une interprétation nouvelle de certains états pathologiques, de l'athrepsie en particulier, affection dans laquelle l'atrophie du thymus, jointe à celle de diverses glandes à sécrétion interne, semble intervenir pour une part importante dans la pathogénie de ce syndrome.

Le thymus en pathologie

C'est éclairé par les notions précédentes que nous avons pu aborder l'étude de certains points particuliers de la pathologie du thymus. Cette seconde partie de nos recherches, encore à peine ébauchée, sera complétée dans peu de temps par une série de travaux actuellement en cours ; ils se

trouvent eux-mêmes singulièrement facilités par ces données plus précises que nous possédons sur la physiologie normale et pathologique du thymus.

Le thymus des athrepsiques (50)

Si, grâce à des travaux assez nombreux, on commence à être renseigné sur les modifications structurales du thymus au cours de l'athrepsie, on n'était pas éclairé encore sur l'importance des phénomènes de dégénérescence de la glande que seule l'étude de ses propriétés physiologiques était capable de déterminer. Dans ce but, nous avons employé une méthode déjà utilisée par nous, pour mettre en lumière le degré d'altération de certains organes glandulaires, foie, surrénales, etc En opposant aux actions différentes de leurs extraits sur la pression artérielle les modifications histologiques plus ou moins profondes de leur parenchyme, il est possible, en effet, de déduire le degré réel de leurs lésions et l'intégrité relative de leurs fonctions.

Anatomiquement l'organe est toujours atrophié, le poids moyen de ces thymus étant considérablement abaissé. et ne s'élevant guère qu'à 1 gramme ou 2 grammes au plus.

Histologiquement le thymus des athrepsiques est ce que nous avons appelé un *thymus inverti*. La disparition des lymphocytes, l'envahissement de la substance corticale par les cellules épithélioïdes, le développement considérable des corpuscules de Hassal dans la médullaire, telles sont avec l'accroissement du tissu conjonctif interstitiel les principales caractéristiques du thymus de l'athrepsique.

Si l'on prépare avec ces thymus et des thymus d'enfant normal des extraits identiques dans leur composition, on constate que l'injection d'extraits de thymus d'athrepsique reste sans effet sur la pression artérielle ou n'a qu'une action très faible et fugace, alors que l'extrait de thymus normal produit une chute très marquée de la pression, et entraine des symptômes d'intoxication de l'animal.

Nous avons pu ainsi conclure que la perte de la propriété physiologique hypotensive du thymus des athrepsiques marche de pair avec les modifications structurales de l'organe. Cette suppression de fonction nous semble être en rapport avec la transformation de la substance corticale qui perd ses qualités lymphatiques. Dans ces conditions, l'augmentation considérable du nombre des corpuscules de Hassal doit être considérée comme un signe d'involution et non comme une manifestation spéciale d'activité.

Si on se rend compte, enfin, que nous avons, dans nos expériences, comparé la totalité de thymus d'athrepsiques (du poids total de 1 gramme

environ) à une quantité égale (1 gramme) de glande normale, mais qui ne constitue qu'une petite partie de la glande totale (5 grammes), on peut mieux encore se rendre compte du degré de la régression de cet organe dans l'athrepsie.

Cette *insuffisance thymique* chez des sujets dont la croissance ne fait que commencer, mérite d'attirer l'attention et, comme nous le montrerons plus loin est capable d'expliquer certains des symptômes caractéristiques de la cachexie athrepsique.

La persistance du thymus dans la maladie de Basedow; son rôle dans la pathogénie de cette affection (89)

Les documents cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux que nous avons pu recueillir sur la persistance du thymus dans la maladie de Basedow, sur les rapports très hypothétiques de la thyroïde et du thymus et sur l'évolution générale du thymus, nous ont permis, après avoir réuni les principaux faits publiés sur cette question, d'envisager le rôle de cet organe dans la pathogénie du goitre exophtalmique. Nous résumons ici les conclusions principales qui se dégagent de cette étude.

1° La persistance du thymus dans la maladie de Basedow n'est pas un fait constant, la présence de cet organe n'ayant pu être relevée dans tous les cas de cette affection.

2° Dans les observations qui relatent cette persistance, l'importance de la glande elle-même est des plus variables et ne présente aucun rapport avec l'intensité des symptômes de la maladie. Si dans certains cas le volume du thymus est considérable et peut faire croire à son hypertrophie, dans d'autres cas au contraire, il ne s'agit que de simples vestiges thymiques.

3° Les recherches expérimentales ne permettent pas de voir une relation fonctionnelle (suppléance ou antagonisme) entre le thymus ou le corps thyroïde ; en effet :

La thyroïdectomie, loin de provoquer l'hypertrophie du thymus entraîne au contraire un retard dans la croissance et l'involution précoce de l'organe.

L'ablation du thymus d'autre part ne provoque aucune réaction vicariante de la thyroïde dont les poids absolu et relatif demeurent inférieurs à la normale.

4° L'opothérapie thymique chez certains malades atteints de goitre exophtalmique a été suivie d'améliorations incontestables ; mais dans un grand nombre de cas, cette médication est demeurée sans effets. Divers extraits glandulaires et en particulier ceux d'ovaire, d'hypophyse ont

également fourni de bons résultats dans le traitement de cette affection ; par conséquent, sans vouloir interpréter d'une façon définitive le mode d'action de ces extraits, il ne semble pas qu'on puisse être autorisé à considérer le suc thymique comme doué de propriétés à proprement parler spécifiques dans la maladie de Basedow.

5° Les recherches anatomiques récentes prouvent que le thymus, *loin de régresser pendant les premiers mois de la vie, est susceptible de persister et de s'accroître jusqu'à l'âge adulte.* Il n'est pas exceptionnel de le rencontrer au cours d'autopsies banales et l'on ne saurait davantage lui accorder d'importance lorsqu'on vient à constater sa persistance chez les basedowiens dans des conditions de volume et de poids absolument comparables.

6° Tous ces faits s'élèvent donc contre l'hypothèse, souvent invoquée, d'un rôle spécial joué par le thymus dans la maladie de Basedow. La présence du thymus dans cette affection nous semble devoir être envisagée non pas comme l'effet d'une suppléance ou d'une hypertrophie vicariante de l'organe, mais bien plutôt comme la simple persistance de cette glande.

Des recherches que nous avons faites également sur le rôle du thymus, plusieurs fois invoqué, dans la *pathogénie de l'acromégalie*, nous ont conduit à des conclusions identiques.

Le thymus dans les maladies de la première enfance (121)

Les différents auteurs qui ont étudié l'évolution et l'involution du thymus ont été frappés de la régression précoce de cet organe dans les divers états de cachexie infantile et en particulier au cours de l'athrepsie. La plupart ont ainsi conclu à la diminution de poids de l'organe qui oscille d'après leurs données entre 1 gr. 20 et 7 gr. 50.

Nos recherches personnelles faites au double point de vue anatomo-pathologique et physiologique, nous ont montré que la diminution du poids absolu du thymus au cours d'*états cachectiques infantiles,* de l'*athrepsie* en particulier, s'accompagnait d'une diminution considérable de son poids relatif et correspondait à des lésions microscopiques indiquant la dégénérescence profonde de l'organe. Cette déchéance *anatomique* entraîne comme nous l'avons également mis en évidence, une *insuffisance manifeste* dans les *propriétés physiologiques* de la glande, quelquefois à un point tel qu'elle se trouve fonctionnellement annihilée.

Ces altérations du thymus peuvent-elles être considérées comme la cause même de la déchéance organique générale caractéristique de l'athrepsie ? Si l'atrophie thymique ne constitue pas à elle seule la cause première et la déterminante de la cachexie infantile, elle intervient à coup sûr pour une

part dans la production de certaines manifestations de ce processus morbide. En effet, l'athrepsie dont la cause immédiate toxique ou infectieuse peut prêter à discussion, est essentiellement caractérisée au point de vue anatomo-pathologique, comme nous l'avons montré, par des *lésions pluriglandulaires*, mais portant plus spécialement sur le thymus, l'appareil para-thyroïdien. Or, l'insuffisance de ces glandes rend compte des troubles dystrophiques rencontrés au cours de l'athrepsie et explique l'évolution progressive et fatale de cette affection.

En dehors même de l'athrepsie, le thymus peut présenter dans un certain nombre d'états pathologiques de la première enfance des lésions plus ou moins profondes. Il faut remarquer, en effet, que l'*involution précoce* du thymus est susceptible de se produire à la suite des infections et des intoxications les plus variées, comme les plus banales, la glande étant particulièrement fragile.

On comprend donc que l'atrophie et l'insuffisance fonctionnelle du thymus puissent se rencontrer assez souvent dans l'enfance, les infections et intoxications étant fréquentes dans le jeune âge. Ainsi qu'on peut, en effet, le mettre en évidence, des lésions du thymus se produisent très fréquemment au cours de *maladies infectieuses aiguës ;* rougeole, scarlatine, et surtout diphtérie, ou *chroniques*, syphilis, tuberculose ; cet organe dégénère très rapidement aussi sous l'influence de diverses *intoxications*, dans les cas d'hygiène ou de nutrition défectueuse.

Mais, comme on ne saurait nier à l'heure actuelle l'influence manifeste de la glande thymique sur le développement de l'individu, fait bien mis en évidence dans nos recherches sur les fonctions du thymus, on s'explique immédiatement l'importance que peuvent avoir dans un organisme dont la croissance n'est pas terminée des lésions qui unnihilent plus ou moins le fonctionnement d'un organe nécessaire pour le développement normal du sujet. Ces notions ont une certaine importance au point de vue *thérapeutique ;* on peut, en effet, observer une amélioration manifeste de l'état général, une accélération de la croissance, l'augmentation du poids sous l'influence de l'opothérapie thymique, chez des enfants débiles, hypotrophiques, ou cachectiques.

Ces recherches, par plusieurs faits nouveaux, nous ont donc permis de montrer que, sans en vouloir exagérer l'importance, on doit cependant tenir grand compte des lésions pluriglandulaires constatées dans divers états pathologiques de la première enfance ; et que, parmi elles, il ne faut pas retenir seulement celles de la thyroïde, mais considérer que l'*atteinte du thymus peut jouer également un certain rôle dans la production de quelques manifestations morbides et troubles dystrophiques infantiles.*

Le rôle du thymus dans certains états pathologiques (125)

Grâce aux faits cliniques et anatomo-pathologiques que nous avons pu étudier, d'une part, et aux résultats de nos recherches expérimentales d'autre part, il nous a été possible d'envisager sur des bases nouvelles et plus certaines, le rôle joué par le thymus en pathologie.

Nous appuyant, en effet, sur les données anatomo-cliniques et physiologiques établies récemment par nous et par d'autres auteurs, il nous a semblé possible d'éclairer divers points des problèmes encore si obscurs de la pathologie du thymus. D'autre part, les interventions chirurgicales, dont cette glande est l'objet de nos jours, étant de plns en plus nombreuses, grâce à l'opinion plus précise que nous avons de ses fonctions physiologiques, nous avons pu mieux définir les indications opératoires et l'étendue des interventions.

On peut, d'une façon un peu schématique il est vrai, classer en deux catégories principales les processus pathologiques du thymus suivant qu'il s'agit d'augmentation ou de diminution de volume de l'organe, et étudier successivement :

1° *Les états pathologiques avec hypertrophie du thymus ;*

2° *Les états pathologiques avec atrophie du thymus.*

Pour qu'il soit légitime de rattacher à certains phénomènes morbides l'hypertrophie ou l'atrophie du thymus, il convient d'être fixé d'une façon précise sur l'*évolution normale* de cet organe aux différents âges de la vie. Or, les données anatomiques touchant l'époque à laquelle le thymus atteint son plus grand développement ont été jusqu'à ces deraières années tout à fait contradictoires. Alors que les recherches de nombreux auteurs Rauber, Farret, Cruchet, etc... semblaient indiquer que le thymus atteint son apogée au moment de la naissance ou au cours des deux ou trois premières années de la vie, les faits établis par Hammar, Sury sur des bases nouvelles, et ceux que nous avons également mis en évidence chez l'homme et l'animal prouvent que le thymus, loin de régresser pendant les premiers mois de la vie est *susceptible de persister et de s'accroître jusqu'à l'âge adulte.*

1) *Les hypertrophies du thymus.*

Ces notions récentes, dont plusieurs sont personnelles, nous ont permis de critiquer avec plus de sûreté le rôle particulièrement attribué à l'hypertrophie du thymus dans diverses affections.

Nous avons établi tout d'abord que dans la *mort subite de l'enfant*, la soit-disant hypertrophie du thymus, incriminée comme cause de la mort, n'était en réalité, dans bien des cas, qu'un état normal de la glande, en rapport avec l'âge du sujet.

Ces conclusions présentent une certaine importance *au point de vue*

médico-légal. Il est trop facile, en effet, lorsqu'on rencontre à l'autopsie d'un sujet mort subitement, un thymus à première vue volumineux, de conclure à la mort par hypertrophie thymique. Il convient donc, avant d'affirmer pareille conclusion, de déterminer le poids de l'organe et de voir s'il dépasse dans des proportions notables les moyennes actuellement établies.

Ces mêmes conclusions s'appliquent à nombre de cas de *mort subite au cours des anesthésies*, et dans lesquels on a relevé à l'autopsie une hypertrophie plus ou moins considérable du thymus. C'est là un chapitre que nous avons également discuté et qui mérite d'attirer l'attention tant à un point de vue général, pathogénique, que spécial médico-légal.

Ces données, jointes à de nombreux faits anatomo-cliniques et expérimentaux nous ont permis de discuter le rôle pathogénique de l'hypertrophie du thymus dans l'*acromégalie*, et la *maladie de Basedow ;* il ressort de ces recherches que la présence du thymus dans ces affections semble devoir être envisagée non pas comme l'effet d'une suppléance ou d'une hypertrophie vicariante de l'organe, mais bien plutôt comme la simple persistance de cette glande.

2) *Les atrophies du thymus.*

De ce que nous avons dit de l'évolution normale du thymus et des fonctions de cet organe se dégage immédiatement cette notion que l'atrophie du thymus doit être envisagée surtout dans l'enfance, et que l'involution précoce de la glande entraînera des désordres d'autant plus manifestes qu'elle se produira à une époque plus rapprochée de la naissance.

Nous avons étudié ainsi l'état du thymus chez l'enfant et nous avons pu établir que non seulement dans l'athrepsie mais encore dans une série de cas d'hypotrophie ou de cachexie infantiles le thymus est considérablement atrophié. Ces faits importants ont été résumés précédemment, aussi ne faisons-nous que les signaler actuellement.

Le thymus jouant un rôle assez important dans la croissance de l'organisme, dans le développement normal du squelette, et les *interventions chirurgicales* au cours des accidents provoqués par l'hypertrophie thymique chez l'enfant, devenant de plus en plus nombreuses, nous avons été amenés à discuter les faits déjà rapportés à ce sujet, et à conclure de nos recherches, que chez les enfants dont le développement n'est pas terminé, on ne doit pratiquer que la *thymectomie partielle*. Cette conclusion s'accorde avec celle récemment formulée par Lenormant.

On voit donc que grâce à des données plus précises sur la physiologie normale et pathologique du thymus, nous avons pu mieux établir la part qui revient à cet organe dans divers syndromes cliniques et définir plus sûrement les *indications thérapeutiques* qui en découlent.

HYPOPHYSE

PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE. PATHOLOGIE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE. THÉRAPEUTIQUE

Les fonctions de l'hypophyse n'étant qu'imparfaitement connues, il nous a semblé que des recherches sur la physiologie normale et pathologique de cette glande constituaient l'introduction nécessaire à l'étude de sa pathologie.

Grâce aux travaux que nous avons poursuivis à ce sujet, il nous a été possible dans la suite d'interpréter, d'éclairer diverses observations cliniques, anatomo-pathologiques, et de discuter le rôle que peut jouer la pituitaire dans la pathogénie de certains syndromes, de l'acromégalie en particulier. Les faits mis en évidence par ces recherches nous ont engagé à utiliser chez l'homme, au cours d'affections variées, les propriétés des extraits hypophysaires et, comme on le verra, cette médication opothérapique nous a donné plusieurs fois des résultats particulièrement intéressants.

Physiologie Normale et Pathologique

Essai de destruction de l'hypophyse par un sérum hypophysotoxique (103)

Parmi les recherches instituées pour déterminer les fonctions de l'hypophyse, celles qui ont eu pour but de mettre en évidence l'insuffisance expérimentale de la glande par son ablation n'ont fourni jusqu'ici que des résultats assez peu nets et surtout contradictoires. Dans l'hypophysectomie il est difficile, en effet, d'éviter les traumatismes des portions nerveuses avoisinantes dont les lésions sont elles-mêmes capables de masquer et de modifier les phénomènes consécutifs à la destruction pure et simple de l'hypophyse.

Nous avons pensé pouvoir entraîner des lésions hypophysaires, bien localisées à la glande, en utilisant un *sérum hypophysotoxique;* nous avons préparé ainsi un sérum toxique pour l'hypophyse du lapin en prenant le canard comme animal de passage. Nous ne pouvons résumer ici la technique

suivie pour mener à bien la préparation de ce sérum, qui fut injecté à doses variables (de 5 à 12 cmc. en une ou plusieurs injections) à des lapins *en voie de développement*. Nous avons utilisé, en effet, des animaux jeunes pensant que dans l'hypothèse ou l'hypophyse jouerait un rôle dans les phénomènes de croissance les troubles produits se manifesteraient ainsi plus nettement.

Nous avons constaté que sous l'influence de ce sérum hypophysotoxique, se produisait chez les animaux injectés, par rapport à leurs témoins de même portée, un *ralentissement de la croissance* mis en évidence par la diminution du poids, et la longueur moindre des pièces squelettiques. Ces modifications osseuses qui ne sont d'ailleurs pas très marquées, portent d'une façon générale sur la longueur et le volume des os qui sont plus grêles ; il n'y a aucune déformation, aucun signe rappelant même de loin ce que l'on observe dans l'acromégalie. Il ne semble pas qu'on puisse considérer ces troubles de la nutrition et de la croissance comme dus seulement à l'insuffisance de la sécrétion hypophysaire, les lésions de la glande étant peu marquées.

Sans considérer ces phénomènes comme dus seulement à une action toxique du sérum (car l'injection de sérum de canard normal ne les produit pas à même dose) on peut penser que celui-ci et les sérums cyto-toxiques en général possèdent, outre une action propre sur l'organe de même nom, des actions secondaires sur des tissus différents, d'autant plus importantes lorsqu'il s'agit d'uue glande à sécrétion interne en rapports et réactions fonctionnels avec d'autres glandes. Pour appuyer ces conclusions nous avons insisté sur l'atrophie très nette du thymus constatée chez ces lapins, atrophie elle-même capable d'entraîner un ralentissement de la croissance.

Recherches sur la toxicité de l'extrait d'hypophyse (93)

Dans les recherches faites au cours de ces dernières années sur l'hypophyse et en particulier sur l'action des extraits de cette glande, on ne s'est que peu préoccupé des effets toxiques qu'ils peuvent entraîner. L'emploi de l'opothérapie hypophysaire étant de plus en plus répandue en clinique, une étude sur ce sujet avait donc son utilité.

Toute cause d'erreur étant écartée nous avons montré dans nos expériences faites sur le lapin que à *dose faible*, l'extrait hypophysaire n'entraîne qu'une réaction passagère de l'animal (phénomènes circulatoires en particulier). L'injection d'une *dose moyenne* est suivie de symptômes toxiques très nets (troubles circulatoires, respiratoires, convulsions, torpeur) et peut entraîner la mort au bout de plusieurs heures. L'injection

d'une *dose forte* (correspondant à 10 hypophyses de lapin, c'est à dire 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de tissu environ) est suivie de la mort rapide de l'animal.

Les extraits d'hypophyses d'animaux divers, de lapin, de bœuf, de mouton, ont une toxicité comparable, mais, de deux extraits faits séparément avec les deux lobes antérieur et postérieur de la pituitaire, ce sont les extraits de lobe postérieur qui sont les plus toxiques. A la suite d'injections répétées il se produit chez l'animal un certain degré d'*accoutumance;* celui-ci peut ainsi, sans troubles graves apparents supporter des doses d'extrait qui, primitivement injectées, étaient suivies chez lui de phénomènes toxiques très nets.

Si la toxicité des extraits d'hypophyse n'est pas très considérable et se trouve inférieure à celle d'autres extraits glandulaires, elle n'en n'est pas moins certaine ; cette notion ne doit donc pas être oubliée dans les applications de l'opothérapie hypophysaire chez l'homme.

Action des extraits hypophysaires sur le développement et la croissance (68-120)

Les essais de destruction de l'hypophyse n'ayant entraîné aucune modification nette dans la croissance des animaux, nous avons recherché si les injections répétées d'extraits hypophysaires à doses variables, ne seraient pas capables d'influencer l'accroissement somatique. Ces recherches ont été poursuivies chez l'animal adulte et chez l'animal très jeune, en voie de développement ; en voici les conclusions principales :

Chez l'*animal adulte*, des doses même fortes d'extrait hypophysaire n'entraînent pas de modification notable du poids ou du squelette.

Chez l'*animal en voie de développement*, les doses fortes produisent un ralentissement de la croissance (diminution du poids, développement squelettique moindre), des phénomènes cachectiques peuvent apparaître, ces troubles semblant dus essentiellement à l'*effet toxique* des extraits injectés. Des doses très faibles, en effet, ne produisent pas de phénomènes nettement appréciables, la croissance des animaux injectés égalant dans ces cas celle des témoins.

Etudes expérimentales sur les principaux effets des extraits d'hypophyse (32-68)

Dans un certain nombre de publications, nous avons envisagé l'action immédiate exercée par les extraits hypophysaires sur tes grands appareils et fonctions de l'organisme. Parmi les faits mis en évidence dans ces

recherches expérimentales, les uns ne font que vérifier et confirmer les travaux de divers auteurs, les autres ont un caractère personnel et plus nouveau. Nous n'analyserons que ces derniers.

L'action des extraits hypophysaires sur l'*appareil cardio-vasculaire* a été bien étudiée par un grand nombre d'expérimentateurs ; nous avons confirmé l'action hypertensive nette de ces extraits en insistant particulièrement sur l'*accoutumance* très remarquable que présentent les animaux à des injections répétées ; l'élévation de la pression, manifeste après une première injection, peut s'atténuer après plusieurs autres de qualité identique, à un point tel qu'il ne se produit plus aucune réaction.

La *respiration* n'est que peu modifiée dans son rythme et des doses élevées d'extrait sont seules capables d'en entraîner des troubles, accélération puis ralentissement et arrêt de la respiration, phénomènes reconnaissant seulement pour cause une action toxique.

La *sécrétion urinaire* se trouve notablement augmentée et chez des animaux recevant pendant un laps de temps assez long des injections d'extrait hypophysaire, nous avons noté l'établissement d'une véritable *polyurie* persistante. Cette polyurie semble reconnaître comme cause, non seulement une dilatation remarquable des vaisseaux du rein coïncidant avec l'augmentation de la pression sanguine générale comme l'ont montré plusieurs auteurs, mais aussi une action élective particulière, stimulatrice des cellules rénales. Nous n'avons constaté dans ces urines aucun élément anormal, ni albumine, ni sucre.

Les extraits hypophysaires paraissent également doués d'une action sur les fonctions *neuro-motrices :* d'une façon constante, en effet, après chaque injection d'extrait, mais à des degrés plus ou moins accentués suivant les doses, les animaux présentent une diminution de réaction aux excitations, une torpeur considérable pouvant aller jusqu'au sommeil.

Nous ne faisons que rappeler ici nos recherches sur les effets exercés par ces extraits au niveau de la *thyroïde*, et sur l'antagonisme très remarquable existant entre les sécrétions thyroïdienne et hypophysaire ; l'exposé en a été fait au chapitre « Thyroïde ».

Ces différents résultats expérimentaux sont également intéressants par les déductions cliniques et les applications thérapeutiques qui s'en dégagent. Ils se trouvent, d'autre part, complétés par nos recherches sur les effets *à longue échéance* des injections *répétées* d'extrait hypophysaire.

Athérome aortique et extrait d'hypophyse (48)

L'athérome de l'aorte pouvant être produit chez le lapin par diverses

substances à propriétés hypertensives, par l'adrénaline en particulier, nous nous sommes demandés si l'extrait d'hypophyse dont l'action sur la pression artérielle est également très marquée, serait lui aussi capable d'entraîner des lésions d'athérome aortique. Ces recherches ont porté sur douze lapins de même portée; six d'entre eux reçurent des injections intraveineuses d'extrait hypophysaire (de 14 à 40 injections, pendant 40 à 115 jours) et trois absorbèrent en outre dans leur nourriture du chlorure de calcium, substance jouissant de la propriété d'accélérer la production des plaques d'athérome (Loeper et Boveri, nous-même).

Malgré la longue durée des expériences, quatre animaux (dont deux surcalcifiés) n'ont présenté aucune altération athéromateuse macroscopique ou microscopique de l'aorte. Dans deux cas seulement, existait une trace très minime d'athérome (un de ces deux animaux ayant absorbé du chlorure de calcium), lésions presque nulles d'ailleurs. Si l'on oppose ces résultats à ceux obtenus chez les six autres lapins au moyen de l'adrénaline, on voit que l'action athéromatisante de celle-ci est infiniment plus marquée et beaucoup plus rapide. Ces conclusions ont été confirmées par les recherches de Carraro.

Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. Comparaison avec l'action de l'adrénaline (68)

Dans cette étude, nous avons complété les résultats de nos recherches résumées précédemment; si, en effet, des injections répétées d'extrait d'hypophyse ne sont pas capables de produire l'athérome aortique, ou du moins à un degré bien inférieur à l'adrénaline, elles entraînent cependant des modifications cardio-vasculaires extrêmement intéressantes.

Au cours de ces recherches nous avons tout d'abord constaté l'apparition assez fréquente de *symptômes d'intoxication aiguë*, les uns relativement bénins (dyspnée, somnolence), les autres graves (convulsions, opisthotonos, paralysies fugaces) terminés deux fois par la mort de l'animal. Ces accidents et les lésions qu'ils provoquent (œdème aigu du poumon) sont comparables à ceux que l'on voit apparaître quelquefois après injection d'adrénaline.

Les troubles cardio-vasculaires que produisent les injections d'extrait hypophysaire répétées pendant un temps assez long (de 40 à 120 jours) sont: l'*élévation permanente de la pression artérielle* et l'*hypertrophie du cœur*.

Nous avons observé tout d'abord une hypertension permanente, très supérieure, en effet, à la pression artérielle normale du lapin, et très supé-

rieure même à celle d'animaux traités longuement par l'adrénaline. (Pressions de *145* à *150* mm. de mercure, au lieu de 120 à 130 mm. après adrénaline, et 100 à 120 mm. en moyenne, comme pression normale du lapin).

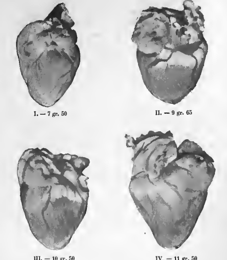


Fig. 9. — *Hypertrophie du cœur chez le lapin sous l'influence d'injections répétées d'extrait d'hypophyse.*

I. Cœur d'animal témoin de même poids ;
II, III, IV. Cœurs des animaux ayant reçu des injections.

Nous avons constaté, d'autre part, une hypertrophie très manifeste du cœur portant sur le ventricule gauche ; celui-ci était globuleux, volumineux, sa paroi était notablement épaissie, atteignant le double de son épaisseur normale ; le poids total de l'organe était très augmenté (*fig. 9*).

Des modifications comparables peuvent se produire après injections répétées d'adrénaline.

Nous avons ensuite envisagé *comparativement* les effets exercés sur l'appareil cardio-vasculaire par l'extrait hypophysaire et par l'adrénaline

Si les accidents d'intoxication aiguë avec mort subite, l'élévation permanente de la pression artérielle, l'hypertrophie cardiaque se retrouvent, bien qu'à des degrés différents, dans les deux cas, on voit par contre que l'action athéromatisante de l'adrénaline est infiniment plus marquée, la substance hypophysaire étant, en effet, *aussi peu athéromatisante qu'éminemment hypertensive.* Cette conclusion est intéressante et on en verra toute l'importance dans l'exposé de nos recherches sur l'étiologie et la pathogénie de l'athérome.

Ces expériences démontrent donc l'influence considérable qu'exerce sur l'appareil cardio-vasculaire la sécrétion hypophysaire ; elles permettent d'envisager, suivant que celle-ci est diminuée ou surtout exagérée, le rôle joué par les altérations de l'hypophyse dans la pathogénie de certains troubles cardiaques et de certaines modifications de la pression sanguine observées en pathologie humaine.

Pathologie et Thérapeutique

L'hypophyse chez les goitreux et au cours de lésions variées de la thyroïde (64-66-69)

Nous avons résumé dans un chapitre précédent (voir « Thyroïde ») nos recherches cliniques et expérimentales sur les *rapports et relations fonctionnelles entre la thyroïde et l'hypophyse;* nous n'avions fait que signaler nos études sur les modifications de l'hypophyse au cours de lésions variées de la thyroïde, c'est donc essentiellement sur ce point que nous insisterons ici.

Dans quatre cas de *goitre* (dégénérescence kystique) nous avons constaté une *hypertrophie* manifeste et une augmentation de poids de la pituitaire. L'étude microscopique permettait dans tous ces cas de déceler les signes d'une hyperactivité de l'organe (dilatation des vésicules du hile avec colloïde très abondante, cyanophiles granuleux nombreux, envahissant le lobe postérieur, etc.) ; nous n'avons pas constaté de parallélisme bien net entre cet état d'hyperactivité de l'hypophyse et le degré de la lésion thyroïdienne, la dégénérescence kystique de la thyroïde quelle qu'elle soit s'accompagnant d'une même manifestation, l'hypertrophie, l'hyperactivité de la pituitaire.

C'est une réaction identique de cette glande que nous avons observée chez un sujet ayant subi quinze ans auparavant une *thyroïdectomie presque totale*, et qui succomba après avoir présenté des signes d'insuffisance thy-

roïdienne aiguë (de la thyroïde ne subsistait plus qu'un fragment de glande gros comme une noix, scléreux et kystique). Ce fait clinique constitue une remarquable confirmation des recherches expérimentales qui nous ont montré également chez le lapin l'hypertrophie de l'hypophyse après thyroïdectomie totale.

Nous avons constaté enfin l'hypertrophie de la pituitaire dans un cas de *dégénérescence cancéreuse* de la thyroïde (épithélioma primitif) ; il existait aussi un état d'hyperactivité manifeste des éléments de la glande.

Ces faits prouvent donc qu'au cours de lésions thyroïdiennes variées l'hypophyse est capable de réagir ; joints à nos recherches expérimentales et à celles d'autres auteurs, ils mettent bien en évidence les relations qui existent entre la pituitaire et la thyroïde, à l'état normal et pathologique.

Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré (98)

L'hypophyse est susceptible d'être lésée, au cours de la tuberculose, de deux façons différentes : elle peut présenter des *lésions banales*, de sclérose, etc., ou des *lésions spécifiques*. Ces dernières sont extrêmement rares puisque nous n'avons pu recueillir dans la science que cinq cas de tuberculose de l'hypophyse dont tous ne sont même pas établis d'une manière indiscutable. Le fait que nous avons rapporté est donc, à ce point de vue, intéressant ; il l'est plus encore par la coexistence chez le sujet porteur de cette affection d'un diabète sucré nettement caractérisé.

Il s'agissait d'une femme de 65 ans, toussant depuis deux ou trois ans pendant l'hiver, atteinte d'infiltration bacillaire d'un sommet et présentant tous les signes principaux du diabète (depuis un an) : polyurie (4 à 6 litres d'urine par 24 heures) glycosurie (200 à 300 gr. de glucose par 24 heures) polydipsie, polyphagie. Elle succomba brusquement ; la mort était due à une hémorragie sous-arachnoïdienne ; il existait des lésions tuberculeuses du poumon, anciennes et en voie d'évolution récente.

L'hypophyse, qui paraissait normale macroscopiquement, présentait à l'œil nu, sur les coupes, des tubercules miliaires ; au microscope, après colorations appropriées, on constatait des formations nodulaires et des tubercules typiques, des cellules géantes entourées d'éléments épithélioïdes, des zones d'infiltration leucocytique et de sclérose distribuées irrégulièrement (*fig. 10*).

En aucun point il n'y avait de transformation caséeuse ; il s'agissait donc essentiellement d'une *tuberculose miliaire avec sclérose glandulaire*, n'ayant détruit qu'une partie du parenchyme de l'organe, et laissant subsister une notable quantité de tissu normal.

L'examen des principales glandes, du foie, du pancréas, ne nous ayant décelé aucune altération susceptible d'être incriminée comme cause de ce diabète, nous avons été conduits à envisager et à discuter l'hypothèse d'un *diabète d'origine hypophysaire;* comme le prouvent d'autres faits, les lésions de la pituitaire semblent, en effet, capables d'intervenir pour une part dans la production des divers symptômes : polyurie, glycosurie, etc. Cette partie de notre travail se trouvera résumée avec l'ensemble de nos recherches concernant le rôle joué par les glandes à sécrétion interne dans la pathogénie de certains diabètes.

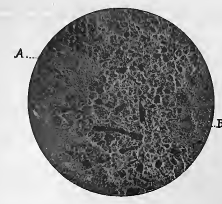


Fig. 10. — *Tuberculose de l'hypophyse.*
A et *B*, deux tubercules avec cellule géante centrale. (Microphot.)

Le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie de l'acromégalie (120)

C'est en nous basant sur des faits cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux personnels, et en faisant appel aux recherches de divers auteurs que nous avons discuté le rôle que peut jouer l'hypophyse dans la pathogénie de l'acromégalie. Nous ne pouvons ici donner qu'un aperçu très général de ce travail et n'en signalerons seulement que les conclusions principales.

Si l'on a rapporté quelques cas d'acromégalie sans lésion hypophysaire

manifeste, on doit considérer cependant qu'il existe un rapport certain entre l'acromégalie et l'hypophyse, cette glande se trouvant la plupart du temps lésée dans cette affection. Deux hypothèses principales peuvent être invoquées pour expliquer par quel processus les lésions hypophysaires sont susceptibles d'entraîner le syndrome acromégalique ; ou il s'agit d'une lésion profonde de la glande avec insuffisance fonctionnelle ; ou bien au contraire les troubles observés sont consécutifs à l'exagération des phénomènes sécrétoires, à la perversion de la sécrétion normale.

Or, *la destruction ou l'insuffisance de la glande pituitaire n'entraîne pas nécessairement l'apparition du syndrome acromégalique*. Les cas rapportés de destructions pathologiques de l'hypophyse sont particulièrement des cas de tumeurs que l'on peut interpréter comme ayant entraîné une insuffisance profonde de la glande : parmi celles-ci, bon nombre ne s'accompagnent pas de symptômes acromégaliques comme le prouvent, vingt-six cas signalés par divers auteurs et deux cas observés par nous ; dans le premier, il s'agissait d'un sarcome fuso-cellulaire, dans le second d'une tumeur épithéliale, avec destruction presque complète de la glande sans aucune manifestation acromégalique.

Parmi les autres lésions signalées en coexistence avec la maladie de Marie, certaines sont insuffisantes à faire supposer même une diminution dans la sécrétion de la pituitaire ; elles peuvent se rencontrer plus profondes même dans de nombreux cas ; c'est ainsi que nous avons constaté l'existence de lésions scléreuses, gommeuses, tuberculeuses, etc., de l'hypophyse sans symptôme d'acromégalie.

Dans l'hypothèse même où il y aurait une destruction totale de la glande, on doit tenir compte de la présence d'hypophyses accessoires, pharyngées et dure-mériennes, capables de suppléer à l'insuffisance de la glande principale.

Enfin, jusqu'ici aucun des essais expérimentaux de destruction de la pituitaire, par hypophysectomie totale ou partielle ou comme dans nos recherches par sérum hypophysotoxique, n'a été susceptible de reproduire, même de très loin, les troubles caractéristiques de l'acromégalie.

S'il est un certain nombre d'observations histologiques, de résultats thérapeutiques ou opératoires faisant penser que l'*acromégalie est sous la dépendance d'un hyperfonctionnement de l'hypophyse*, plusieurs faits s'élèvent contre cette manière de voir. Il est impossible, en effet, de considérer une tumeur hypophysaire comme capable d'entraîner l'hyperfonctionnement de la glande, celle-ci étant souvent profondément détruite (comme dans nos cas). On ne peut non plus admettre l'hypothèse d'un hyperfonctionnement suivi d'un stade d'hypofonctionnement de l'organe.

Enfin les cas d'hyperplasie primitive de l'hypophyse avec acromégalie sont encore trop rares, et surtout trop mal établis pour qu'on en puisse tirer un argument sérieux en faveur de la théorie de l'hyperactivité hypophysaire comme cause de l'acromégalie. Les résultats de l'expérimentation n'apportent, eux non plus, aucun appui à cette théorie comme le prouvent nos recherches faites chez des animaux de tous âges, avec des doses variées d'extrait.

Du fait que dans ces derniers temps (c'est-à-dire depuis que l'attention a été attirée sur ce point) on a constaté dans la plupart des cas d'acromégalie des lésions des diverses glandes à sécrétion interne, on doit considérer la lésion hypophysaire comme représentant seulement l'un des éléments d'un complexus morbide qui ne se trouve pas, par là même, essentiellement sous sa dépendance.

Les résultats expérimentaux et les faits cliniques rapportés par divers auteurs, ceux que nous avons établis semblent prouver qu'il existe entre l'hypophyse, les glandes génitales et la thyroïde des relations toutes spéciales, indiscutables. Ces relations réciproques méritent d'autant plus d'attirer l'attention qu'elles concernent des organes dont le rôle dans la croissance, le développement normal de l'individu, est de première importance. L'acromégalie, à la faveur des données actuelles de la clinique, de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation nous apparait donc comme la résultante d'altérations très diverses des glandes à sécrétion interne, et en particulier de la *triade génito-thyro-hypophysaire*.

La notion générale qui se dégage de ces faits nous semble devoir être ainsi résumée : *en raison de sa fréquence au cours de l'acromégalie, la lésion hypophysaire paraît être une condition nécessaire, mais elle ne peut être considérée comme une condition suffisante pour la production du syndrome caractéristique de cette affection.*

Hypertension artérielle, hypertrophie du cœur, hyperplasies hypophysaire et surrénale (58-65)

A l'autopsie d'une jeune fille de 22 ans ayant présenté des troubles cardio-vasculaires caractérisés par une élévation permanente de la pression artérielle (25 cm. de mercure) et une hypertrophie manifeste du cœur, nous avons pu constater l'existence d'altérations pluriglandulaires intéressantes : l'atrophie des ovaires, la dégénérescence kystique du corps thyroïde, l'hyperplasie surrénale et surtout une hypertrophie de l'hypophyse avec signes microscopiques très nets d'hyperactivité de la glande. Comme il n'existait aucun fait clinique ou anatomo-pathologique capable d'avoir

pu entraîner ce syndrome d'hypertension artérielle (absence de lésions rénales, etc.), nous avons pensé, en nous basant sur les résultats de nos recherches expérimentales, que cette hyperactivité de l'hypophyse, aidée par celle des surrénales, avait dû intervenir dans la pathogénie des troubles cardio-vasculaires observés. Les altérations multiples des glandes à sécrétion interne, qui constituaient dans ce cas un véritable *syndrome pluriglandulaire*, ont également retenu notre attention et nous avons montré que l'expérimentation engageait également à conclure à une réaction hypophysaire secondaire aux lésions thyroïdiennes et ovariennes.

Action de l'extrait d'hypophyse sur la pression artérielle chez l'homme, à l'état normal et pathologique (32)

L'action de l'extrait hypophysaire sur la pression artérielle chez l'homme sain n'avait pas été étudiée avant nos recherches; seuls MM. Mairet et Bosc dans leur étude sur les effets généraux de cet extrait avaient constaté

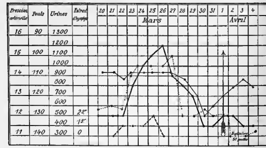


Fig. 11. — *Action de l'extrait d'hypophyse dans la tuberculose pulmonaire chronique.*
La pression artérielle s'élève, le pouls se ralentit, la diurèse augmente, mais ces effets sont passagers

une augmentation de rapidité du pouls. Nous avons montré (et ces conclusions ont été confirmées par M. A. Delille) qu'en injection sous-cutanée ou en ingestion, l'extrait hypophysaire total produit une élévation manifeste de la pression sanguine (élévation de 1 à 4 cm. de mercure) et le ralentissement du pouls, précédé dans certains cas d'une phase d'accélération plus ou moins marquée. L'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse paraît

posséder une action plus rapide, plus accentuée même, employé à doses égales. Ces effets cardio-vasculaires disparaissent très rapidement après la suspension de la médication.

Au cours d'états pathologiques divers s'accompagnant d'hypotension artérielle, et en particulier de la tuberculose pulmonaire chronique, de la fièvre typhoïde, etc., nous avons constaté sous l'influence de cet extrait le relèvement de la pression qui peut atteindre son chiffre normal, l'atténuation et même la disparition de la tachycardie, améliorations d'ailleurs toutes passagères.



Fig. 12. — Influence de l'extrait d'hypophyse sur le pouls (1, avant traitement) dans la myocardite chronique.

L'extrait hypophysaire peut être avantageusement utilisé dans de pareils cas mais son emploi est, du fait même de ses propriétés hypertensives, contre-indiqué toutes les fois que la pression sanguine est supérieure à son chiffre normal. Comparé, en effet, à d'autres extraits au point de vue de sa puissance d'action, il nous a paru prendre place immédiatement après l'extrait surrénal ; c'est dire que son action hypertensive n'est nullement négligeable.

Études sur les effets de l'opothérapie hypophysaire dans quelques maladies (31-32-34-130)

Nous avons étudié les effets de l'opothérapie hypophysaire au cours d'affections variées, mais en nous basant pour l'application de ce traitement d'une part sur les propriétés de ces extraits (propriétés cardio-vasculaires et diurétiques en particulier), d'autre part sur les relations fonction-

nelles de l'hypophyse avec les autres glandes à sécrétion interne ; nous avons également tenu grand compte, pour la détermination des doses à prescrire, des résultats de nos recherches sur la toxicité de ces extraits (de 0 gr. 20 à 1 gr. 50 pour l'extrait total, jusqu'à 0 gr. 50 au plus pour l'extrait de lobe postérieur). Ces études, poursuivies depuis 1907, sont basées sur un grand nombre d'observations cliniques (plus de soixante actuellement) ; les conclusions auxquelles elles nous ont conduit peuvent être ainsi résumées.

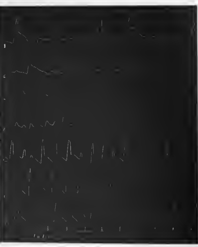


Fig. 13. — Modifications des caractères et du rythme du pouls sous l'influence de l'extrait d'hypophyse dans la myocardite chronique (1, avant traitement).

Infections aiguës. — Au cours d'infections aiguës, de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, l'extrait hypophysaire est capable de ralentir le pouls, d'élever la pression artérielle, d'augmenter la sécrétion urinaire ; plusieurs fois nous l'avons vu produire un sommeil calme ; ces améliorations ne sont pas toujours manifestes, elles sont d'ailleurs passagères et disparaissent avec la cessation du traitement. L'évolution générale de la maladie ne paraît pas modifiée.

Infections chroniques. — Comme la médication surrénale, la médication hypophysaire peut être utilisée avec avantage au cours de la tuberculose pulmonaire chronique ; elle produit, lorsque la cachexie n'est pas trop avancée, ses effets cardio-vasculaires habituels, et peut même avoir dans certains cas d'hyposystolie une action supérieure à celle de la digitale (*fig. 11*). Le sommeil, l'appétit et surtout l'élimination urinaire sont dans certains cas favorablement influencés, quoique très passagèrement.

Affections cardiaques. — Nos recherches sur les effets des extraits hypophysaires dans les affections du cœur (en dehors de toute maladie générale) ont été les premières ; elles ont été confirmées peu après par celles do MM. Rénon et Delille, Trerotoli, etc. Nous avons ainsi établi qu'au cours des *affections valvulaires* mal compensées l'extrait d'hypophyse a peu d'action ; le pouls se régularise mal, la tension augmente peu ou pas, la diurèse est à peine plus abondante ; l'amélioration générale est nulle, car dans ces cas il faut une médication énergique très active, que n'est pas l'extrait hypophysaire, et telle au contraire que la digitale. Mais dans les *affections du myocarde* dans les myocardites chroniques en particulier, le pouls irrégulier, inégal est régularisé, mieux frappé, ralenti sous l'influence de la médication hypophysaire ; la pression artérielle se relève, la diurèse devient plus abondante, et cette amélioration générale se produit d'autant plus vite que le muscle cardiaque est plus apte à répondre à la stimulation produite par l'extrait (*fig. 12 et 13*).

Affections du rein. — Chez quelques malades atteints de néphrite aiguë due à la scarlatine, à la diphtérie, à la grippe, et s'accompagnant d'hypotension artérielle, nous avons constaté sous l'influence de l'opothérapie hypophysaire l'augmentation de la diurèse, la diminution des œdèmes, une amélioration assez nette au point de vue cardio-vasculaire mais nulle en ce qui concerne l'action sur l'albuminurie.

Maladie de Basedow et goitres. — Nous avons exposé au chapitre « Thyroïde » les effets remarquables que nous avons obtenus de la médication hypophysaire chez certains basedowiens et au cours de troubles cardio-vasculaires chez des goitreux ; nous ne pouvons donc pas insister ici à nouveau sur les résultats de ces recherches.

L'extrait hypophysaire, employé comme médicament opothérapique, produit donc des effets dont les mieux établis, les plus nets, sont : l'élévation de la pression artérielle, le ralentissement du pouls, l'augmentation de la diurèse, l'amélioration de l'appétit et une tendance au sommeil plus profond. Du fait que l'emploi thérapeutique de cet extrait a produit de bons résultats, on a voulu, dans ces cas, conclure à l'existence d'une insuffisance hypophysaire ; il nous semble que c'est là une conclusion préma-

turée, et qu'on doive, dans l'état actuel de nos connaissances, considérer l'opothérapie hypophysaire comme une médication le plus souvent *symptomatique*. Cependant, ainsi que nous l'avons dit, les effets thérapeutiques remarquables qu'elle produit chez certains malades atteints de goitre exophtalmique, joints à plusieurs faits anatomo-pathologiques et expérimentaux, engagent à penser qu'elle peut agir dans ces cas comme traitement réellement *pathogénique*.

GLANDES GÉNITALES

PATHOLOGIE. THÉRAPEUTIQUE

I. — Testicule

Myxœdème fruste et Infantilisme d'origine testiculaire (83)

Sous le terme de castrats naturels, divers auteurs ont désigné des individus atteints d'insuffisance testiculaire et présentant à un degré plus ou moins marqué les symptômes qui caractérisent la castration spontanée ou opératoire : atrophie génitale, absence des caractères sexuels secondaires, allongement des membres inférieurs, longue taille, persistance des cartilages de conjugaison.

A côté de ces castrats de *taille élevée*, il peut en être de *taille petite ;* c'est l'*infantilisme d'origine testiculaire* décrit par MM. Richon et Jeandelize. Nous avons observé un malade intéressant que l'on doit faire rentrer dans cette classe ; âgé de 31 ans, il se présentait avec l'aspect d'un sujet de 15 à 16 ans ; le visage imberbe, la peau fine, ridée comme celle d'un vieillard mais non œdématiée. Les glandes mammaires étaient un peu développées ; absence de poils au pubis et aux aisselles ; *atrophie génitale*, caractérisée anatomiquement et physiologiquement (les testicules étant gros comme des noisettes, de consistance scléreuse, aucun appétit sexuel, absence d'érections). Le corps thyroïde était petit, mais perceptible à la palpation. Ce sujet mesurait 1 m. 68, mais, ce qui frappait à sa vue, c'était la petitesse du tronc par rapport à la longueur des membres et à leur gracilité. Les mensurations de ses divers segments osseux comparées à celles d'un sujet normal de même taille (table de Manouvrier) nous ont montré que la longueur des membres inférieurs correspondait en réalité à la taille d'un sujet de *1 m. 94*. Cette *élongation des membres inférieurs*, déjà caractéristique du castrat s'accompagnait de plus, en dehors des signes précédemment cités, de la *persistance des cartilages de conjugaison* des os des membres ; les sutures osseuses du crâne étaient également peu ossifiées.

Ces différents caractères : atrophie génitale (anatomique et physiologique),

absence des caractères sexuels secondaires, élongation des membres inférieurs, persistance des cartilages de conjugaison, rapprochent ce malade du type eunuchoïde ; ce qui l'en sépare c'est l'élévation moindre de la taille générale qui est cependant normale, ou même supérieure à celle des infantiles d'origine thyroïdienne.

Proportions adiastématiques du squelette avec développement morphologique normal des organes génitaux externes (118)

Nous avons observé un jeune homme âgé de dix-neuf ans, atteint d'un diabète remontant à environ deux ans, chez lequel on notait un amaigrissement notable, et une émission de 10 litres d'urine avec 300 à 400 gr. de sucre par vingt-quatre heures. Rien ne permit de déterminer sûrement l'origine de ce diabète ; la recherche par les méthodes appropriées de l'insuffisance pancréatique, les opothérapies, diverses ne fournirent aucune indication ; ce sujet étant tombé subitement dans le coma mourut rapidement. L'examen des différents organes ne permit pas non plus de trouver l'origine du diabète.

Mais, en dehors de cette affection, ce sujet était intéressant parce qu'il était petit de taille et que, de plus, nous constations chez lui la disproportion habituellement rencontrée chez les castrats dans la longueur de la taille et celle des membres. L'élongation des membres inférieurs, le retard dans l'ossification des cartilages de conjugaisons constituaient, en effet, des signes très nets d'eunuchisme. Ce type de squelette n'avait pas manqué de nous surprendre car si ce sujet avait un système pileux très peu développé, cependant les *organes génitaux externes* étaient *morphologiquement normaux;* seul l'appétit sexuel était absent. Cette opposition paradoxale trouva son explication dans l'examen microscopique des testicules, qui montra la sclérose et la *disparition de la glande interstitielle;* seuls existaient également les premiers éléments de la lignée spermatique ; les spermatozoïdes étaient absents.

En se basant sur les travaux de MM. Ancel et Bouin concernant le rôle de la glande interstitielle du testicule, l'explication qui s'impose c'est la destruction de cette glande après la puberté, le tractus génital étant normalement développé, mais le squelette n'étant pas encore fixé définitivement ; ainsi s'expliquent ces proportions *adiastématiques* du squelette jointes à l'aspect morphologique normal des organes génitaux externes. Il s'agit là en somme, d'un nouveau cas d'infantilisme d'origine testiculaire ; et on est en droit de se demander si ce diabète d'origine inconnue n'a pas été la cause de la sclérose de la glande interstitielle, le début de cette

maladie se manifestant après l'époque du développement normal du tractus génital.

Ces considérations d'ordre physio-pathologique permettraient peut-être de jeter un jour nouveau sur la pathogénie des troubles d'insuffisance génitale des diabétiques, par retentissement sur la glande interstitielle du testicule.

II. — Ovaire

Action de l'extrait de corps jaune de l'ovaire dans trois cas de goitre, basedowifiés à la ménopause (71)

Après avoir étudié les principaux *accidents thyroïdiens* de la ménopause, nous avons rapporté trois observations très nettes de goitres, basedowifiés à cette époque de la vie génitale de la femme : dans ces trois cas, le syndrome de Basedow était presque complet : tremblement, tachycardie, goitre volumineux et pulsatile, exophtalmie légère, peu marquée cependant chez deux des malades. Nous basant sur l'évolution, l'apparition de ces symptômes au moment de la ménopause, sur les relations fonctionnelles qui existent entre l'ovaire et la thyroïde, nous avons appliqué à ces malades un traitement opothérapique par l'*extrait de corps jaune de l'ovaire ;* rapidement les signes de basedowisme se sont trouvés amendés si bien que après deux mois de traitement chez deux de ces malades le goitre seul persistait avec son volume, son aspect antérieur (avant la ménopause) ; chez la troisième l'amélioration fut plus lente, mais cependant se manifesta comme dans les cas précédents par la disparition de la tachycardie, des tremblements, des sensations de chaleur, de l'émotivité exagérée, etc. ; seul le corps thyroïde demeura plus volumineux qu'avant l'apparition de ces accidents.

Ces résultats produits par l'opothérapie ovarienne sous forme d'extrait de corps jaune sont intéressants car, s'ajoutant à d'autres faits, ils montrent toute l'influence que peuvent avoir sur la thyroïde les perturbations de l'appareil génital de la femme ; ils prouvent également que dans ces cas où, à l'origine du goitre exophtalmique, on peut déceler un trouble ovarien, un traitement opothérapique approprié, par les extraits d'ovaire et mieux de corps jaune peut être suivi d'effets heureux.

Le traitement de l'insuffisance ovarienne par l'extrait de corps jaune de l'ovaire. Etude comparée de ses effete et de ceux produits par l'extrait ovarien total (23)

D'après les recherches histologiques et physiologiques de ces dernières années, il semble qu'on doive considérer le corps jaune comme étant l'agent actif, la véritable glande à sécrétion interne de l'ovaire. Nous avoas ehez un assez grand nombre de malades (25 observations), atteintes d'insuffisance ovarienne, étudié les effets de l'extrait de corps jaune et, dans plusieurs eas, comparé les résultats de eette médication à eeux produits par l'extrait ovarien total. Le traitement a été appliqué pour combattre les accidents de la ménopause, et surtout de la ménopause précoce, spontanée et opératoire ; nous l'avons utilisé chez plusieurs malades présentant diverses manifestations pathologiques à l'époque de la puberté ; chez des femmes atteintes de troubles menstruels, et enfin au cours d'affeetions ayant avec la fonction ovarienne des rapports plus ou moins eertains, chez des chlorotiques par exemple.

L'extrait de corps jaune, dans beaucoup de ees eas, a produit des effets très manifestes : les troubles circulatoires, tachycardie, palpitations, hypertension artérielle ; les troubles digestifs, vomissements, digestions pénibles ; les manifestations nerveuses, l'émotivité anormale, etc., tous ces symptômes se sont atténués, et ont fréquemment disparu. Ce qui prouve l'aetivité réelle de eette médicatioa opothérapique, e'est son action sur la nutrition générale des malades, sur l'élimination des composants urinaires qui redevient normal. Nous avons eonstaté chez une jeune fille, atteinte d'albuminurie orthostatique et non réglée, la disparitioa de l'albumine urinaire et l'établissement d'une menstruation normale. Cet extrait de corps jaune exerce, en effet, également, une aetion partieulièrement nette sur l'appareil génital.

La *comparaison* des effets produits par l'extrait de eorps jaune de l'ovaire d'une part, par l'extrait ovarien d'autre part, nous a montré que eette dernière forme d'opothérapie était souvent moins aetive, beaucoup plus lente à agir, moins régulière en son aetion que la première. Le corps jaune constituant, en effet, la partie véritablement aetive de l'ovaire, et l'ovaire renfermant des corps jaunes en nombre variable (peu ou même pas), oa comprend que l'activité des extraits d'ovaire soit également variable, et que les extraits de corps jaune seuls puissent posséder une action régulière et sûre.

FOIE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE. ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CLINIQUE. THÉRAPEUTIQUE

Lésions expérimentales du foie (37)

Au cours de nos recherches sur les troubles cardio-vasculaires dans les maladies du foie, il nous a été nécessaire pour en éclairer la pathogénie de produire diverses lésions expérimentales de la glande hépatique. Nous avons pu observer ainsi quelques particularités anatomo-pathologiques intéressantes, après ligature du cholédoque et après injection d'acides dilués dans ce canal.

Ligature du cholédoque. — Chez quelques-uns des lapins ayant subi la ligature du cholédoque et ayant survécu un laps de temps assez long, nous avons obtenu un véritable type de *cirrhose par obstruction* avec hyperplasie cellulaire intense et formation de pseudo-canalicules biliaires. La sclérose était très marquée dans les espaces de Kiernan et les fissures interlobulaires; mais le fait le plus frappant était cette hypertrophie cellulaire de défense qui se poursuivait très loin, à l'intérieur même des lobules dégénérés, sous forme de cellules plus colorées et à plusieurs noyaux.

Injection d'acide acétique dilué dans le cholédoque. — Nous avons employé ce procédé des injections irritantes intra-cholédociennes sans ligature secondaire du canal sur plusieurs lapins qui succombèrent à des intervalles différents (de 1 à 18 jours). Lorsque la mort survint rapidement, il existait dans le foie des foyers de nécrose abondants avec congestion marquée. Mais, chez ces animaux dont la survie fut la plus longue, on pouvait constater en plus d'une infiltration embryonnaire très marquée, un début de cirrhose caractérisée par la présence d'un tissu jeune de sclérose entourant les éléments de l'espace de Kiernan, se continuant dans les fissures interlobulaires. La *rate* était très *hypertrophiée*, les glomérules étant volumineux les uns normaux, les autres ayant un centre nécrosé avec quantité de pigment sanguin.

Il est donc intéressant de constater qu'à côté de lésions cellulaires à

différents stades observées chez tous les animaux, nous avons pu obtenir, grâce à la survie assez longue de certains, des cirrhoses au début nettement établies et s'accompagnant d'hypertrophie splénique.

Etude des troubles cardio-vasculaires consécutifs à des lésions expérimentales du foie (32)

Au cours des maladies du foie, chez l'homme, plusieurs facteurs peuvent intervenir simultanément pour produire des troubles cardio-vasculaires. Grâce à l'expérimentation, nous avons pu étudier séparément l'importance de chacun d'entre eux et ainsi, en clinique, rapporter à leur véritable cause les perturbations circulatoires observées.

Par des lésions expérimentales du foie ou des voies biliaires il nous a été possible de produire de *trois façons* des modifications de la pression artérielle, et, comme on le verra, ces trois classes de faits cadrent parfaitement avec ceux que l'on rencontre en pathologie humaine.

1) Après *ligature aseptique du cholédoque* chez le lapin, noue avons constaté (vingt-quatre heures après environ), en même temps qu'apparaissaient dee pigments et des acides biliaires dans le sang et peu dans l'urine, un abaissement de la pression artérielle, croissant d'intensité, tel deux jours avant la mort de l'animal que les artères étaient imperceptibles à la palpation. Après un ralentissement passager, le pouls s'accéléra et cette accélération considérable persista jusqu'à la mort des animaux. Il en fut de même pour la respiration (ralentissement puis accélération terminale).

Ces troubles cardio-vasculaires sont dus à la résorption de la bile car si, au moment où ils se manifestent le plus nettement, on supprime la ligature du cholédoque on les voit disparaître en même temps que le cours de la bile se rétablit. Mais, dans cette intoxication biliaire sont-ce les pigments ou les acides biliaires qui interviennent ? Les recherches expérimentales que nous avons entreprises dans le but d'élucider cette question, nous ont permis de conclure que lee acides biliaires surtout interviennent dans la pathogénie de ces accidents.

2) *Insuffisance hépatique expérimentale sans cholémie.* — Par son insuffisance pure, le foie est-il capable d'entraîner des troubles cardio-vasculaires ? Comme précédemment, nos recherches ont permis de répondre par l'affirmative : par injection d'acide acétique dilué dans le canal cholédoque, sans ligature secondaire de ca canal (procédé de M. Roger), nous avons produit une insuffisance très marquée du foie, localisée essentiellement à cet organe, avec cholémie presque nulle incapable d'intervenir dans la pathogénie des troubles observés.

Planche III

Action de l'Extrait de Foie Normal sur la Pression Artérielle

Fig. 1. — Action de l'extrait hépatique total (injection de 8 cmc).

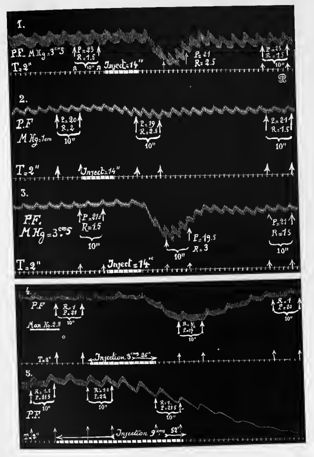
Fig. 2. — Action de ce même extrait, ne renfermant que des sels biliaires (liquide B, *faible dose*, 5 cmc).

Fig. 3. — Action de ce même extrait (liquide B, à *dose égale*, 8 cmc).

Fig. 4. — Action d'un extrait hépatique total (3 cmc).

Fig. 5. — Action de ce même extrait, privé de sels biliaires (liquide A, *dose forte*, 9 cmc).

Action de l'Extrait de Foie Normal sur la Pression Artérielle



Réduction demi-grandeur

La pression artérielle s'est abaissée progressivement, lentement, le pouls accéléré d'abord s'est ralenti dans les derniers jours, en même temps que se produisait une chute de plus en plus marquée de la température. L'hypotension artérielle est bien due dans ces cas à l'insuffisance du foie, comme d'ailleurs d'autres symptômes que nous ne pouvons signaler ici ; elle ne peut reconnaitre un trouble de la circulation portale, intacte.

3) *Ligature de la veine porte.* — Si les recherches précédentes étaient les premières sur ce sujet, de nombreux auteurs ont, par contre, étudié les effets sur la pression artérielle de la ligature de la veine porte. Nos expériences n'ont fait que confirmer les résultats acquis c'est à dire l'abaissement brusque de la pression après ligature de la veine porte, lent au contraire après striction progressive du vaisseau.

Action de l'extrait hépatique sur la pression artérielle, chez l'animal (32-106)

L'action de l'extrait hépatique sur la pression artérielle n'avait été que peu étudiée, Livon seul ayant montré que le foie peut être rangé parmi les glandes hypotensives. Nous avons fait à ce sujet une série de recherches dont nous pouvons résumer ainsi les principales conclusions.

Sous l'influence d'une injection intraveineuse d'extrait hépatique (foie de chien, de lapin, ou d'homme), se produit un abaissement de la pression artérielle avec ralentissement léger du pouls ; une seconde et une troisième injection produisent des effets identiques, elles sont aussi efficaces *(Pl. III, fig. 1)*. La vagotomie double n'empêche pas cette action dépressive.

Sachant par nos expériences antérieures qu'une solution de sels biliaires produit des effets comparables, nous nous sommes demandés si l'extrait hépatique (qui contient une notable quantité de ces sels) n'agirait pas sur la pression artérielle plus spécialement par leur intermédiaire. Par des manipulations chimiques simples, nous avons pu obtenir un extrait hépatique privé des matières coagulables par la chaleur et ne renfermant que les sels biliaires ; à dose faible cet extrait produit une légère baisse de la pression ; à dose égale à celle d'un extrait hépatique total, il agit de façon en tout comparable à celui-ci *(Pl. III, fig. 2 et 3)*.

Un extrait hépatique privé de sels biliaires, reste au contraire sans effet à dose égale, et ce n'est qu'à dose très forte qu'il agit en produisant la mort de l'animal *(Pl. III, fig. 4 et 5)*.

Ces expériences permettent de conclure que les extraits hépatiques doivent leur propriété hypotensive, pour une part tout au moins, aux sels biliaires qu'ils renferment. Nous avons, plus récemment, établi qu'on ne devait pas, comme le voulait Gautrelet, faire dépendre cette action hypoten-

sive de la *choline* contenue dans le foie : en effet, un extrait hépatique ne renfermant pas de choline mais des sels biliaires possède cette action hypotensive, très manifeste.

Action des extraits de foies humains pathologiques sur la pression artérielle (32)

Nous avons recherché si, au cours de processus pathologiques divers, cirrhoses, tuberculose hépatique, etc..., le foie possédait encore cette action hypotensive, précédemment étudiée. Avant tout, nous avons établi que l'*extrait de foie humain, normal*, comme l'extrait de foie de chien, de lapin, etc..., produit un abaissement manifeste de la pression artérielle. Des *extraits de foies pathologiques*, préparés et injectés dans des conditions identiques, se sont montrés, au contraire, doués d'une *propriété hypotensive moindre*, quelquefois même *nulle (Pl. IV, fig. 1, 2, 3, 4)*.

L'étude anatomo-pathologique et chimique de ces foies, poursuivie parallèlement aux recherches physiologiques, nous a permis de conclure que dans les cas d'affections hépatiques plus ou moins profondes et, semble-t-il, en rapport avec la quantité plus ou moins grande de sels biliaires décelée dans l'extrait, on observe un abaissement de la pression quelquefois insignifiant, ou même nul *(Pl. IV, fig. 2)*, mais toujours de beaucoup inférieur à l'action dépressive très nette entraînée par l'injection d'extrait de foie humain normal. Dans deux cas, il a été possible de constater, au lieu d'un abaissement, une légère *élévation* de pression, phénomène tout à fait en contradiction avec ce que nous avons établi précédemment, et qui peut, avons nous pensé, s'expliquer par l'absence de sels biliaires et la présence dans l'extrait de pigments anormaux ou de poisons hypertensifs. (Cirrhose pigmentaire. *Pl. IV, fig. 3*).

Quoi qu'il en soit, le fait important qui se dégage de ces recherches, c'est la diminution et même la perte des propriétés physiologiques, cardio-vasculaires, du foie en rapport avec les lésions pathologiques plus ou moins intenses que présente son parenchyme. Ces conclusions doivent être rapprochées de celles que nous avons formulées précédemment à la suite d'études identiques concernant les capsules surrénales, le thymus, etc.

La pression artérielle au cours des affections du foie avec cholémie Rôle des pigments et sels biliaires (32)

S'il est bien connu qu'au cours de l'ictère on peut constater souvent des troubles cardio-vasculaires, la pathogénie réelle de ces accidents est loin d'être élucidée. Nous avons montré que pour arriver à éclairer cette ques-

tion intéressante, il est nécessaire de rechercher s'il existe un rapport entre les troubles vasculaires, les modifications de la tension artérielle en particulier, et le degré d'ictère c'est-à-dire la quantité de bile en circulation dans le sang. Pour arriver à suivre rigoureusement les variations de la cholémie, nous avons utilisé la *méthode cholémimétrique* (cholémimètre de MM. Gilbert, Herscher et Posternack) ; dosant ainsi presque chaque jour la teneur du sérum sanguin en pigments biliaires, et connaissant au même moment l'état de la tension artérielle, du pouls, du cœur, nous avons établi chez un grand nombre de malades des courbes très instructives. La présence des acides biliaires étant recherchée parallèlement à l'aide des procédés chimiques appropriés, le fonctionnement du foie étant connu grâce aux investigations capables de nous renseigner à ce sujet (glycosurie alimentaire, élimination du bleu, etc.), tous ces résultats réunis nous ont conduit à des conclusions intéressantes que l'on peut résumer ainsi.

La courbe de la cholémie, établie par des dosages fréquents dans le sang, n'a aucun rapport avec la courbe de la pression artérielle et l'état du pouls ; dans certains cas, la pression n'est pas troublée malgré la présence d'une quantité énorme de pigment dans le sérum, dans d'autres ses modifications se produisent sans qu'il y ait aucun parallélisme entre elles et l'augmentation ou la diminution de la cholémie *(fig. 14)*.

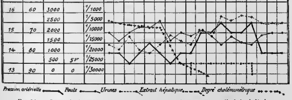


Fig. 14. — La courbe de la pression artérielle ne présente pas de rapport avec celle de la cholémie mais s'élève passagèrement sous l'influence de l'extrait hépatique.

Par contre, l'apparition d'acides biliaires coïncide le plus habituellement avec un abaissement de la pression sanguine, dans certains cas avec le ralentissement du pouls, suivi d'accélération légère lorsque la présence de ces sels se maintient pendant un laps de temps un peu long. L'injection de sérum d'un malade ictérique, sérum renfermant beaucoup d'acides biliaires et une quantité moyenne de pigments, nous a permis de reproduire chez

l'animal les troubles circulatoires et respiratoires observés chez le malade. L'injection d'une solution d'acides biliaires produit des effets identiques.

Ces recherches cliniques, éclairées par les faits expérimentaux que nous avons établis et en accord complet avec eux, prouvent que dans la pathogénie de ces troubles cardio-vasculaires de l'ictère, ce sont les sels biliaires et non les pigments qui jouent le rôle principal.

La pression artérielle au cours des affections du foie sans cholémie Rôle de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale (32)

Il est rare qu'au cours d'une maladie du foie il n'y ait pas cholémie, si légère soit-elle ; mais, connaissant le rôle et le mode d'action de l'intoxication biliaire et le taux exact de la cholémie dans chaque cas, nous avons pu distinguer ce qui, dans les troubles observés, revient à l'insuffisance du foie et à elle seulement.

Les maladies du foie s'accompagnent le plus souvent d'hypotension artérielle ; au cours de l'ictère (sans présence d'acides biliaires), dans les cas de cholémie légère (cholémie familiale même), de cirrhose au début, etc., de petite comme de grande insuffisance hépatique, les troubles cardio-vasculaires sont caractérisés par un abaissement plus ou moins marqué de la tension sanguine, par le ralentissement du pouls peu accentué en général (dans les cas de lésions minimes de la glande), ou par son accélération (lésions plus profondes). Chez les hypertendus, l'hypertension fait place à l'hypotension, ou à une tension qui, au premier abord peut paraitre normale ou même forte mais est en réalité pour eux abaissée.

Cherchant à élucider la *pathogénie* de ces troubles cardio-vasculaires, nous avons montré qu'ils reconnaissent, dans un certain nombre de cas (cirrhoses surtout), comme cause principale l'*hypertension portale* et la *saignée séreuse* par ponctions répétées d'ascite *(fig. 16)* ; à ce sujet, nous avons étudié l'influence générale qu'exercent sur la pression artérielle les épanchements des plèvres et du péritoine, leur ponction, leur reproduction, etc. Mais nous avons fait remarquer que si ces *facteurs physiques* sont importants, on ne doit pas, comme le veulent certains auteurs, conclure à ce seul mécanisme pathogénique.

Nos recherches cliniques, anatomo-pathologiques, expérimentales et thérapeutiques nous ont permis d'établir, en effet, qu'en dehors de tout signe d'hypertension portale, d'ascite, l'hypotension artérielle existe chez les hépatiques. Elle est *sous la dépendance de l'insuffisance du foie*, et disparait (la pression redevenant normale), lorsque sous l'influence d'un traitement approprié l'opothérapie par exemple, on voit également s'atté-

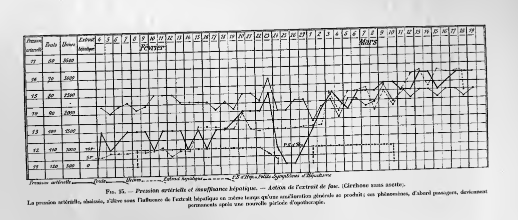


Fig. 15. — *Pression artérielle et insuffisance hépatique. — Action de l'extrait de foie.* (Cirrhose sans ascite).

La pression artérielle, abaissée, s'élève sous l'influence de l'extrait hépatique en même temps qu'une amélioration générale se produit ; ces phénomènes, d'abord passagers, deviennent permanents après une nouvelle période d'opothérapie.

nuer les signes de l'insuffisance fonctionnelle de la glande *(fig. 15).* Nous avons montré que ces troubles cardio-vasculaires sont dus à la pénétration dans le sang de *poisons gastro-intestinaux* hypotenseurs, que normal, le foie arrive à annihiler, mais que, lésé, il n'arrive plus à retenir entièrement et laisse passer dans la circulation générale, en quantité proportionnelle au degré des lésions qu'il présente.

Cependant, si la pression artérielle est souvent abaissée au cours des maladies du foie, elle ne l'est pas toujours ; elle peut être au contraire supérieure à la normale, en particulier dans certains cas de cirrhose pigmentaire, de cirrhoses avec glycosurie, l'action hypertensive du sucre en circulation étant capable d'intervenir dans la production de ces troubles vasculaires.

Pathogénie générale des modifications de la pression artérielle dans les maladies du foie (32)

De toutes nos recherches sur les rapports du foie et de la pression artérielle, nous avons dégagé une série de conclusions dont les points principaux peuvent être ainsi résumés.

A l'encontre des glandes à *sécrétion interne seulement*, telles que les surrénales, le foie influence la pression sanguine beaucoup plus par l'action générale qu'il a sur tout l'organisme, par la multiplicité de ses fonctions, que par sa sécrétion hypotensive.

Et, en premier lieu, *les troubles de son état physiologique,* c'est-à-dire de ses fonctions, ont une grande importance car, insuffisant à sa tâche, le foie laisse passer dans la circulation générale des produits anormaux qui ne sont pas sans modifier considérablement la pression ; les uns *hypotensifs*, gastro-intestinaux en particulier ; les autres *hypertensifs ;* le glycose par exemple.

D'autre part, *les troubles de son état anatomique*, comprenant non seulement les modifications passagères de ses voies d'excrétion amenant la résorption de la bile (action hypotensive due beaucoup plus aux sels qu'aux pigments), mais encore de sa structure intime, c'est-à-dire la sclérose portale avec toutes ses conséquences physiques : hypertension portale, ascite, saignée séreuse, tous ces troubles produisent des modifications plus profondes encore, souvent plus durables, et surtout plus difficiles à combattre.

Enfin, du fait de l'insuffisance hépatique, des *lésions d'autres organes* se produisent secondairement ; le rein, les capsules surrénales sont fréquemment altérés, et ces nouveaux désordres ne sont pas sans avoir une répercussion sur l'appareil cardio-vasculaire.

Planche IV

Action de l'Extrait de Foie Pathologique (humain) sur la Pression Artérielle

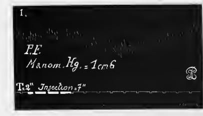
Fig. 1. — Action d'un extrait de foie cirrhotique.

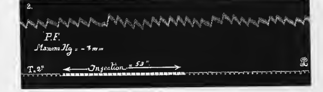
Fig. 2. — Action d'un extrait de foie dégénéré Tuberculeux (Acholie).

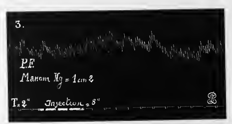
Fig. 3. — Action d'un extrait de foie cirrhotique (C. pigmentaire-Acholie).

Fig. 4. — Action d'un extrait de foie cirrhotique (C. pigmentaire; présence de sels biliaires).

Action de l'Extrait de Foie Pathologique (humain) sur la Pression Artérielle









Réduction demi-grandeur

Si, au cours des maladies du foie, l'un ou l'autre de ces facteurs pathogéniques peut intervenir isolément, fréquemment plusieurs se trouvent associés, entraînant ainsi des troubles circulatoires plus intenses et plus complexes.

Action de l'extrait hépatique sur la pression artérielle chez l'homme, à l'état normal et au cours des affections du foie (32)

L'extrait hépatique produit, chez l'homme sain, des effets généraux déjà étudiés par MM. Mairet et Vires dans un travail dont nous n'ayons fait que confirmer les conclusions. Mais, l'action particulière qu'il exerce sur la circulation, à l'état normal et au cours d'affections variées du foie, n'avait pas encore été envisagée.

Nous avons établi que chez le sujet normal, l'extrait hépatique total et l'extrait biliaire n'entraînent pas de modification importante et nette de la pression artérielle ; tout au plus leur action se traduit-elle par une légère accélération du pouls, et une tendance à l'abaissement de pression. Comparés à d'autres extraits, ils leurs sont notablement inférieurs comme puissance d'action.

Mais, si l'extrait hépatique n'agit que d'une façon très minime sur l'appareil circulatoire de l'homme sain, dans les affections de la glande hépatique, au contraire, il produit des modifications vasculaires importantes, essentiellement caractérisées par *le retour à la normale* (ou la tendance à ce retour) *de la pression artérielle pathologiquement abaissée*.

Au cours de l'*ictère infectieux*, sous l'influence de l'opothérapie, la pression abaissée se relève *(fig. 14)* ; les tracés sphygmographiques et cardiographiques montrent nettement l'augmentation de la force impulsive du cœur ; la diurèse, l'élimination de l'urée redeviennent normales, la glycosurie alimentaire disparaît, etc. C'est là une preuve encore que, au cours de l'ictère l'hypotension artérielle n'est pas toujours sous la dépendance de l'intoxication biliaire, mais peut être produite par l'insuffisance hépatique.

C'est à la *phase précirrhotique (fig. 15)* que les faits les plus typiques se manifestent : c'est en effet, pour l'application de l'opothérapie le moment de choix, la lésion hépatique étant capable encore de rétrocéder. Dans de nombreux cas nous avons pu constater le retour de la pression à la normale, le ralentissement du pouls, coïncidant avec la diminution de la toxicité urinaire ; la pression artérielle se relève, en effet, d'autant plus vite que le chiffre de l'urotoxie se rapproche plus de sa valeur habituelle.

Mais, à *un stade plus avancé* de la lésion hépatique, alors que l'ascite

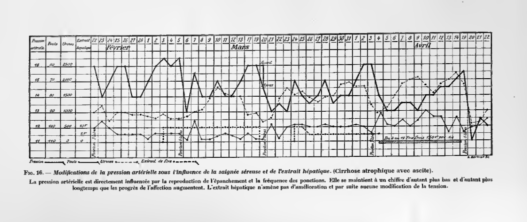


Fig. 16. — *Modifications de la pression artérielle sous l'influence de la saignée séreuse et de l'extrait hépatique.* (Cirrhose atrophique avec ascite).

La pression artérielle est directement influencée par la reproduction de l'épanchement et la fréquence des ponctions. Elle se maintient à un chiffre d'autant plus bas et d'autant plus longtemps que les progrès de l'affection augmentent. L'extrait hépatique n'amène pas d'amélioration et par suite aucune modification de la tension.

et l'hypertension portale ont fait leur apparition, l'extrait hépatique n'amène que peu d'amélioration ; la courbe de la pression artérielle continue à rester influencée essentiellement par la saignée séreuse, elle s'abaisse de plus en plus *(fig. 16)*. Dans certains cas rares, dont nous avons observé deux exemples, l'affection évolue cependant grâce à ce traitement vers la *guérison apparente:* on voit peu à peu les périodes pendant lesquelles la pression reste basse diminuer de longueur, alors qu'au contraire le laps de temps pendant lequel elle est presque normale augmente: finalement, les troubles vasculaires peuvent complètement disparaître.

En somme, au cours des affections du foie, lorsque l'organe est capable encore sous la stimulation provoquée par l'opothérapie de récupérer ses fonctions primitivement insuffisantes, l'extrait hépatique produit une amélioration considérable, dans certains cas même la guérison apparente ; ces résultats sont, au point de vue thérapeutique pur, conformes à ceux publiés par d'autres auteurs. *C'est dans ces cas seulement* que l'on voit les troubles vasculaires s'amender, la pression artérielle, abaissée, se relever et fréquemment au cours des affections hépatiques au début, curables, regagner sa valeur normale.

Nous avons pu comparer ainsi l'influence que l'extrait hépatique exerce sur l'appareil circulatoire à celle que produit l'extrait de rein sur les troubles vasculaires de l'urémie : en rétablissant la fonction de l'organe qu'ils stimulent, ces extraits rétablissent également l'équilibre rompu et l'amélioration générale coïncide avec le retour de la pression à son chiffre primitif, normal.

Dans ces cas, l'extrait hépatique n'agit donc pas sur l'appareil circulatoire comme agissent d'autres extraits (l'extrait surrénal par exemple) c'est-à dire par ses *propriétés spécifiques, hypotensives;* ce n'est pas grâce à une *action directe* sur l'appareil circulatoire que s'exerce cette influence, mais *indirectement*, par contre-coup. La preuve en est bien mise en évidence quand l'amélioration générale ne se produit pas, sous l'influence du traitement opothérapique: dans ces conditions, en effet, les troubles vasculaires persistent ou sont peu modifiés.

De la cholécystite suppurée chez le vieillard (2)

La fréquence de la lithiase biliaire au cours de la vieillesse est un fait bien connu et signalé par tous les auteurs qui se sont occupés des maladies du foie. Par contre, et ce qui peut paraître surprenant, les diverses complications de la lithiase infectée et de la cholécystite suppurée en particulier semblent exceptionnelles chez le vieillard.

Nous avons pu observer une femme de 75 ans, chez laquelle une lithiase biliaire longtemps latente, ne commença à se manifester que par l'infection des voies biliaires et spécialement de la vésicule. La cholécystite suppurée ainsi produite aboutit à la formation d'une fistule cutanée abdominale : mais, d'autre part, l'infection continuant sa marche ascendante détermina de l'angiocholite intrahépatique et consécutivement un abcès du lobe droit du foie *(fig. 17)*.

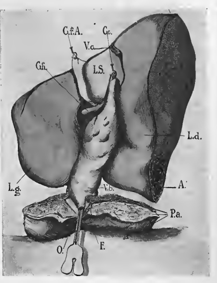


Fig. 17. — *Cholécystite suppurée, fistule abdominale et abcès hépatique.*

A., Abcès angiocholitique du lobe droit (*L.d.*) ; *C.h.*, Canal hépatique dilaté ; *C.c*, Canal cystique ; *C.f.A.*, Cordon fibreux d'Arantius ; *E.*, Ouverture du trajet fistuleux ; *O.*, Ombilic ; *P.a.*, Paroi abdominale à laquelle est accolé immédiatement le fond de la vésicule ; *V.b.*, Vésicule biliaire ; *V.c*, Veine cave.

A ce propos, nous avons montré que ces complications de la lithiase biliaire n'entraînent pas, chez le vieillard, une symptomatologie nette comme chez l'adulte ; ce qui donne, dans ce cas, à cette affection son

cachet particulier c'est avant tout la grande diversité de ses formes, l'atténuation de ses manifestations, la marche chronique, sourde, qu'elle suit souvent, pour aboutir quelquefois seulement à un accident aigu.

Pour le diagnostic, très difficile dans ces formes larvées, on s'appuiera sur l'existence d'antécédents lithiasiques bien caractérisés ; sur les accès fébriles présentant suivant les cas, le caractère intermittent ou rémittent ; sur l'apparition d'un ictère, d'une douleur localisée au rebord costal droit, enfin sur la présence d'une tumeur vésiculaire à marche lente, profonde ou superficielle et offrant alors les signes d'un phlegmon. Nous avons terminé cette étude par des considérations pronostiques et par l'exposé des indications thérapeutiques spéciales, dues au terrain particulier, à l'âge avancé du sujet chez lequel évoluent ces complications de la lithiase biliaire infectée.

Sarcome multinodulaire du foie secondaire à un sarcome primitif du poumon (94)

Dans cette observation, le foie, augmenté de volume, était bourré de petits nodules néoplasiques blancs et rosés ne dépassant guère la grosseur d'un pois. L'examen histologique de ces noyaux montra qu'ils étaient composés de petites cellules sarcomateuses arrondies ; il s'agissait, en définitive, d'un type assez exceptionnel de sarcome multinodulaire du foie à type globo-cellulaire, consécutif à une néoplasie primitive du lobe moyen du poumon droit. Fait intéressant, le malade atteint de cette lésion hépatique avait présenté, dans les dernières semaines précédant sa mort, une glycosurie notable, en rapport sans nul doute avec l'altération néoplasique du foie.

Cirrhose atrophique sans ascite et hémorragie mortelle (74)

Cette observation est intéressante à deux points de vue principaux : parce qu'on y constate, d'une part, l'existence d'une cirrhose atrophique arrivée à un stade avancé, sans ascite ; et d'autre part, par l'apparition d'hémorragies répétées et mortelles, consécutives à la rupture de varices œsophagiennes. Elle met bien en évidence ce fait que l'absence d'ascite ne doit pas être envisagée comme l'indice d'un pronostic nécessairement favorable ; en effet, l'hypertrophie énorme de la rate, la dilatation considérable du plexus veineux péri-œsophagien constituent, dans ce cas, autant de preuves de l'existence d'une hypertension portale très marquée.

Kystes multiples du foie et des reins (57)

Ce qui fait l'intérêt principal de cette observation c'est la présence, au niveau du foie et des reins, de kystes nombreux, contenant un liquide jaune verdâtre; l'étude microscopique de ces kystes montre qu'il s'agit de lésions scléreuses nettement inflammatoires, comme viennent l'attester la présence de nombreux amas de cellules lymphoïdes au sein des zones fibreuses. Cette observation est en faveur de la théorie inflammatoire du rein polykystique.

REINS

Pathologie expérimentale. Anatomie pathologique
Clinique et thérapeutique

Néphrites expérimentales (39)

Dans le but de provoquer des lésions spécialement localisées au rein, et d'obtenir ainsi de véritables *néphrites primitives*, nous avons injecté, chez le lapin, par la voie lombaire, directement dans le parenchyme de l'organe, divers caustiques : poudre et teinture de cantharide, cantharidate de soude, fluorure de sodium, acide acétique, à doses faibles mais plusieurs fois répétées. Les animaux ont été sacrifiés à des intervalles variables de cinq jours à six mois.

Nous avons observé ainsi la production de *néphrites épithéliales typiques*, avec lésions cellulaires très accentuées. Les urines des animaux renfermaient une notable quantité d'albumine (1 à 6 grammes), des cylindres granuleux et des globules rouges. Malgré la persistance de l'albuminurie, pendant la plus longue durée de l'expérience (6 mois), nous n'avons pas constaté les caractères de la néphrite chronique, telle qu'elle a pu être produite expérimentalement par Siegel avec le citrate d'urane. Cependant, il existait une formation fibro-plastique intertubulaire caractéristique d'un début de *sclérose rénale*. Ces lésions rénales s'accompagnaient de réactions surrénales manifestes.

A la suite d'altérations expérimentales du foie, nous avons étudié les modifications survenues au niveau du parenchyme rénale ; ces *néphrites secondaires* sont, comme l'avait déjà montré M. Gouget, d'autant plus accusées que les troubles de la fonction hépatique ont été plus intenses et surtout plus durables.

Apparition de symptômes urémiques, sous l'influence du chlorure de sodium, chez les animaux atteints de néphrite (43)

Si chez l'homme, au cours des affections du rein, l'influence toxique du NaCl est bien établie, chez l'animal on n'était pas parvenu encore à repro-

duire par la chloruration les accidents caractéristiques de l'urémie. Nous avons, par nos expériences, montré qu'il était possible d'observer chez l'animal des symptômes et des lésions rappelant les manifestations cliniques et anatomo-pathologiques de l'urémie, à condition qu'il existe, antérieurement à la chloruration, une lésion assez marquée du rein. L'existence d'une *néphrite* semble, en effet, être nécessaire pour qu'apparaissent les symptômes toxiques dus à l'ingestion du NaCl.

Chez une série de lapins (présentant des lésions rénales sur les caractères et l'étiologie desquelles nous avons insisté précédemment) l'ingestion de quantités variables de chlorure de sodium, de 6 à 20 grammes au plus, produit (plus ou moins vite, de une demi-heure à deux heures) des signes d'intoxication grave : dyspnée, tachycardie, hypertension artérielle, convulsions, la mort survenant souvent après une véritable crise d'éclampsie. A l'autopsie, on constate l'existence d'une congestion intense des organes, un piqueté hémorragique des plèvres, de l'intestin, de l'œdème pulmonaire, quelquefois un épanchement séreux, rosé, dans les plèvres et le péritoine.

Ces symptômes et ces lésions constituent donc des faits intéressants : d'une part, ils présentent une grande analogie avec ceux que l'on observe chez les urémiques et à leur autopsie ; d'autre part ils montrent encore l'importance que possèdent, en pathologie le chlorure de sodium, la rétention chlorurée, et en thérapeutique la cure de déchloruration.

Le rein possède-t-il une sécrétion interne (118)

Il semble que, dans ces dernières années, la notion d'une sécrétion interne du rein, toujours soutenue par un certain nombre d'auteurs, ait été au contraire abandonnée par beaucoup et qu'on ait diminué, de plus en plus, le rôle qu'elle peut jouer en pathologie rénale. Les nombreux documents cliniques, expérimentaux et thérapeutiques que nous avons accumulés sur la physiologie et la pathologie du rein nous ont permis d'aborder l'étude de cette question et de conclure à l'existence d'une sécrétion interne de cet organe.

Il faut concevoir l'action des sécrétions internes comme analogue à celle des ferments digestifs, bactéricides et métalliques ; cette conception cadre d'ailleurs fort bien avec les données nouvelles sur l'histophysiologie et la physiologie du rein : cet organe, en effet, transformant, hydratant certains produits, opérant des synthèses, etc., accomplit un travail *réel, variable, électif*.

La preuve de l'existence de cette sécrétion interne ne peut être basée

essentiellement sur les résultats produits par l'opothérapie dans les maladies du rein. Comme nous l'avons montré, en effet, l'opothérapie rénale a donné des résultats *négatifs*, des résultats *défavorables* (augmentation de l'albuminurie, urémie ; expérimentalement on a prouvé que la macération rénale était toxique) ; des résultats *favorables*, auxquels on peut faire l'objection qu'ils auraient pu être obtenus avec d'autres extraits opothérapiques.

Nos recherches sur les propriétés du *sérum de la veine rénale démontrent au contraire l'existence de cette sécrétion interne du rein*. Etablir, en effet, que le sang veineux rénal possède une certaine activité, des propriétés particulières dont ne jouit pas, au même degré du moins le sang, en général, c'est par là même prouver que le sang, en traversant le rein, s'enrichit de produits sécrétés par cet organe. Or, ce sérum est *actif ;* au cours de l'urémie, il produit des effets généraux (disparition de la céphalée, de la dyspnée, de l'hypertension artérielle, des œdèmes), et des effets particuliers (diurèse de 6 à 10 litres) proportionnés à la lésion du rein. Ce sérum a une *action spécifique*, car lui seul a amélioré des malades soumis inutilement à d'autres traitements. D'autre part, utilisé dans les mêmes conditions, un sérum banal reste inactif et ne possède pas, par conséquent, ces propriétés. Enfin, le sérum de veine rénale, injecté à des sujets sains, provoque une augmentation de la quantité des urines, et une élimination plus abondante des chlorures, nouvelle preuve de son activité propre.

Série d'études sur le rein polykystique (20-42-57)

Nous avons eu l'occasion de suivre, à trois reprises différentes, des malades atteints de reins polykystiques. Ces trois observations présentent chacune des faits cliniques et anatomo-pathologiques intéressants, sur lesquels il ne nous est pas possible d'insister ici : disons seulement que, dans un cas, le diagnostic de reins polykystiques a pu être posé pendant la vie du malade, grâce aux recherches cliniques et de laboratoire effectuées. L'évolution de l'affection fut, à chaque fois, subite et rapide, fait qui vient à l'appui des constatations histologiques fournies par l'examen de ces reins, comme preuve de l'origine inflammatoire du rein polykystique. Nous avons, d'ailleurs, poursuivi sur cette question pathogénique une série de recherches anatomo-pathologiques résumées ci-dessous.

Considérations relatives à la pathogénie du rein polykystique (46-47)

La pathogénie du rein polykystique a, depuis longtemps, donné lieu à des discussions nombreuses et l'on est loin d'être d'accord sur les causes déterminantes de cette affection.

La théorie congénitale qui s'appuie sur un vice hypothétique du développement de l'organe, ne rend nullement compte des faits observés. On ne discute plus guère, aujourd'hui, que sur l'origine inflammatoire ou néoplasique du rein polykystique.

De l'étude de trois nouvelles observations de reins polykystiques, rapprochées de celle des cas publiés précédemment, on peut tirer les quelques considérations suivantes :

Les modifications constatées dans les reins polykystiques portent tout particulièrement sur le tissu interstitiel de l'organe dont les lésions doivent être considérées comme prédominantes et véritablement primitives. Elles se manifestent par une hyperplasie considérable des éléments du tissu conjonctif. La présence de nombreux amas de cellules embryonnaires et de véritables nodules lymphatiques, surtout abondants dans la zone corticale, ne saurait laisser de doute sur l'origine inflammatoire de ce processus hyperplasique. La sclérose consécutive offre ce caractère spécial, de présenter une répartition irrégulière et très inégale suivant les points observés. Certaines régions du rein sont, en effet, entièrement converties en tissus fibreux, tandis que d'autres territoires sont demeurés presque intacts.

Les lésions des épithéliums rénaux semblent être secondaires et subordonnées aux précédentes. L'épithélium cylindro-conique des tubes contournés prend une forme cubique, le protoplasma devient plus homogène, le noyau plus colorable. Cette transformation précède immédiatement l'ectasie des tubes urinifères.

Mais si le processus inflammatoire revêt une grande intensité, on peut assister à la mortification et à la nécrose de vastes territoires tubulaires.

Les cavités kystiques sont constituées par la dilatation des tubes urinifères, en particulier par la dilatation des tubes contournés. On peut suivre facilement toutes les formes de passage entre l'ectasie simple des conduits urinifères et les cavités kystiques. Il n'existe pas, à proprement parler, de kystes glomérulaires, ce qui tient sans doute à la sclérose précoce de la capsule de Bowmann.

Les cavités kystiques sont généralement tapissées par un épithélium plat ou cubique, mais toujours à une seule couche. Ce fait est encore en faveur de leur origine tubulaire et va à l'encontre de l'hypothèse d'une néoformation épithéliale.

Parfois, cependant, le revêtement épithélial peut faire complètement défaut et la paroi du kyste est simplement formée par le tissu conjonctif fibreux environnant.

Les lésions du tissu interstitiel du rein et des épithéliums urinifères, le

mode de constitution des cavités kystiques sont en faveur de la théorie inflammatoire du gros rein polykystique, telle que l'a formulée M. Hoche : « Cette forme de lésions serait la conséquence d'une néphrite péritubulaire et périglomérulaire à foyers disséminés et à évolution scléreuse ».

Mesure de la capacité fonctionnelle du rein par la comparaison des résultats fournis par la sphygmotonométrie et la cryoscopie urinaire (1)

Modifiant les méthodes de MM. Claude et Balthazard et de M. Teissier, nous avons proposé, pour la mesure de la capacité fonctionnelle du rein, un procédé basé sur la comparaison des résultats fournis par la sphygmotonométrie et la cryoscopie urinaire.

L'activité de la filtration rénale est, en effet, en grande partie subordonnée à l'activité myocardique ; pour nous renseigner sur l'activité circulatoire, qui dépend à la fois et de l'activité du myocarde et de la résistance capillaire, nous avons utilisé le rapport $\frac{\text{Tension Artérielle}}{\text{tension artério-capillaire}}$. Sachant que le quotient $\frac{\text{T. art.}}{\text{t. art.-cap.}}$ et la valeur $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ varient en sens inverse lorsqu'on suit un malade pendant plusieurs jours, nous avons remplacé $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ par le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ (inverse de $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$), obtenant ainsi une valeur qui varie dans le même sens que $\frac{\text{T. art.}}{\text{t. art.-cap.}}$. Comme l'expérience montre que le rapport $\frac{\Delta V}{P}$ varie lui dans le même sens que $\frac{\text{T. art.}}{\text{t. cap.}}$, il s'en suit que lorsque le *rein est sain*, les trois rapports $\frac{\text{T. art.}}{\text{t. cap.}}$, $\frac{\Delta V}{P}$, et $\frac{\Delta}{\delta}$ varient *dans le même sens*. $\frac{\Delta}{\delta}$ reste égal ou légèrement supérieur à $\frac{\text{T. art.}}{\text{t. cap.}}$; aux chiffres de $\frac{\Delta}{\delta}$ correspondent ceux de $\frac{\Delta V}{P}$ établis par MM. Claude et Balthazard.

D'une façon générale, quand les différents rapports augmentent ou diminuent de valeur parallèlement, les modifications de l'excrétion urinaire ont pour causes, celles de l'activité cardiaque.

Dans tous les autres cas, l'interprétation est facile, en se rappelant qu'avec une activité circulatoire normale, $\frac{\Delta V}{P}$ diminue quand il existe de l'imperméabilité glomérulaire et que $\frac{\Delta}{\delta}$ augmente lorsqu'il existe un

obstacle aux échanges tubulaires. C'est ainsi que si le rapport $\frac{\text{T. art.}}{\text{t. cap.}}$ s'élève, que $\frac{\Delta V}{P}$ diminue et que $\frac{\Delta}{\delta}$ se rapproche de l'unité, il s'agira d'*imperméabilité glomérulaire*, si, au contraire le rapport $\frac{\text{T. art.}}{\text{t. cap.}}$ diminue en même temps que $\frac{\Delta V}{P}$, pendant que $\frac{\Delta}{\delta}$ augmente de valeur il s'agira d'*imperméabilité tubulaire*. Les écarts entre les différents chiffres trouvés sont d'autant plus accusés que la capacité fonctionnelle du rein est plus restreinte.

L'adjonction de ce rapport des tensions artérielles a donc l'avantage de permettre d'apprécier ce qui revient, dans les formules cryoscopiques, à l'imperméabilité glomérulaire ou à l'action du cœur, distinction qu'il était difficile de faire auparavant avec les seules formules.

La pression artériells dans les affections aiguës et chroniques du rein. Etude cliniqus et expérimentale (32)

Dans une série de recherches cliniques et expérimentales, nous avons étudié les rapports de la pression artérielle et du rein, à l'état normal et pathologique.

Nous avons envisagé, tout d'abord, les modifications de la pression artérielle au cours des affections aiguës et chroniques du rein, *en dehors de tout symptôme d'intoxication urémique*.

Le fait nettement établi, mais généralisé à tort, que l'hypertension artérielle est la règle dans les néphrites, a conduit la plupart des auteurs à ne pas étudier d'une façon spéciale l'état de la pression au cours de ces lésions aiguës du rein. D'observations nombreuses que nous avons réunies, se dégage cette notion qu'au cours de la *néphrite aiguë*, quelle qu'en soit l'étiologie (toxique, infectieuse, à frigore), existe une *pression artérielle basse*, coexistant fréquemment avec une *bradycardie très accentuée*. L'hypotension est habituellement nette ; d'autres fois elle est masquée par un début d'élévation dépendant de l'intoxication urémique, et, dans ces conditions, un régime approprié (lacté ou déchloruré) la fait réapparaître. La valeur de cette hypotension, qui peut être considérable dans le cas de néphrite aiguë grave (première période d'intoxication par le sublimé), est, en général assez faible (2 à 3 cm. de mercure) et quelquefois presque nulle se trouvant alors en rapport avec une néphrite bénigne, rapidement terminée par la guérison. Dès que la guérison tend à se manifester, la

pression regagne son chiffre normal. Au cours de la *tuberculose rénale*, nous avons pu constater également cette hypotension, mais elle se distingue de l'hypotension de la néphrite aiguë parce qu'elle est, en général beaucoup plus marquée, et surtout permanente, tendant plutôt à s'accentuer qu'à rétrocéder.

Expérimentalement, nous avons chez le lapin, produit des néphrites épithéliales, s'accompagnant de troubles vasculaires identiques, mais fugaces.

Nous avons, enfin, discuté la *pathogénie* de ces modifications de la pression artérielle ; celle-ci se relevant lentement avec la guérison, mais brusquement et rapidement sous l'influence de l'extrait de rein *(fig. 18)*, le

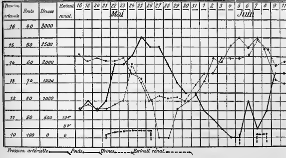


Fig. 18 — *La pression artérielle au cours de la néphrite aiguë* (sans urémie) *et ses modifications sous l'influence de l'extrait de rein.*

La pression artérielle, très abaissée, le pouls, ralenti, au cours de la néphrite aiguë sans symptôme uremique, regagnent un chiffre normal sous l'influence de l'extrait de rein, pour revenir au taux primitif dès la suppression de cet extrait.

pouls, ralenti, présentant un chiffre normal de pulsations, nous avons pensé que ces perturbations de la circulation pouvaient dépendre de la suppression (dans certains cas suraigus), de la diminution (dans les autres cas), de la *fonction hypertensive* et *régulatrice du rein*, beaucoup plutôt que de la présence, dans le sang, de produits toxiques hypotenseurs, que nous n'avons pu mettre en évidence.

Au cours de la *néphrite chronique*, c'est un fait bien connu que la pression artérielle est élevée ; mais, comme nous l'avons montré dans une série d'observations, cette notion ne doit pas être généralisée, la pression

pouvant rester *basse* ou *normale* chez certains brightiques, en particulier au cours de la néphrite chronique parenchymateuse.

Nous avons été ainsi entraîné à l'étude d'une partie intéressante de cette question, l'*étiologie de l'hypertension artérielle* constatée au cours des *néphrites chroniques*. Après avoir résumé les différentes théories qui ont été tour à tour proposées à ce sujet, nous avons discuté particulièrement celle qui incrimine l'hyperfonctionnement des surrénales, point résumé dans un chapitre précédent. (Voir « Surrénales »).

Les troubles vasculaires au cours de l'urèmie. Recherches cliniques et expérimentales sur leur pathogénie (32)

C'est un fait général bien connu que l'élévation de la pression artérielle au cours et même avant l'apparition des phénomènes urémiques. Dans tous les cas que nous avons étudiés, qu'il s'agisse de malades atteints de néphrite aiguë, de néphrite chronique, ou d'autres lésions du rein, les symptômes urémiques se sont accompagnés d'hypertension artérielle, de tachycardie, plus rarement de bradycardie. Mais, il est une catégorie de malades chez lesquels l'hypertension ne se produit pas : chez les tuberculeux, ce fait nous semblant dû à la vaso-dilatation très accentuée qu'on rencontre chez eux, et chez les sujets atteints d'insuffisance cardio-vasculaire.

Nous avons cherché surtout, dans cette étude, à élucider quelques points de la *pathogénie* de ces troubles vasculaires. Cette hypertension, par ce fait même qu'elle est passagère, ne peut reconnaitre comme cause une modification anatomique de l'appareil cardio-vasculaire ; elle doit donc être mise sur le compte d'une intoxication indéniable, dont la toxicité très élevée du sérum sanguin des urémiques fournit la preuve. Cependant, comme nous l'avons montré, l'injection intra-veineuse à des animaux de sérum d'urémiques hypertendus, ne produit aucune modification comparable de la pression artérielle.

Les résultats de nos recherches cliniques et expérimentales nous ont permis de conclure qu'il est un facteur important à incriminer dans la pathogénie de ces troubles circulatoires, c'est le *chlorure de sodium*. Il est capable, en effet, à lui seul, d'élever notablement la pression, de produire des accidents tels qu'on en observe au cours de l'urémie, chez des animaux atteints primitivement de néphrite ; la lésion rénale nous a semblé nécessaire pour la manifestation de son action. Chez l'homme, au cours de l'urémie, on peut constater qu'avec son élimination abondante coïncide l'abaissement d'une tension primitivement élevée ; reciproquement, la

chloruration alimentaire peut produire, chez un brightique, une élévation manifeste de la pression

Ce rôle hypertenseur du chlorure de sodium est donc certain, mais il nous a paru qu'un autre facteur intervenait également dans la production de ces symptômes. Si l'hypertension artérielle et les accidents urémiques peuvent disparaître, lentement, grâce à la suppression du Na Cl, c'est que la rétention chlorurée est capable d'augmenter la tension artérielle ; mais, l'extrait de rein entrainant bien plus rapidement au contraire, la suppression de tous ces accidents, c'est la preuve qu'à côté du chlorure de sodium existe un autre produit toxique important, normalement détruit par le rein, et que l'opothérapie contribue à annihiler.

Tous ces faits réunis engagent à conclure qu'il existe une fonction spéciale du rein, une *sécrétion interne*, empêchant l'accumulation dans l'organisme des produits hypertenseurs; parmi ces poisons, le chlorure de sodium tient une place importante mais n'est pas seul en cause.

Action de l'extrait de rein sur la pression artérielle chez l'homme, à l'état normal et pathologique (32)

L'extrait de rein, en injection intra-veineuse, produit chez l'animal une *élévation manifeste de la pression artérielle*. Chez l'homme normal, cette action est peu marquée, et en tous cas, bien inférieure à celle des extraits d'hypophyse et de surrénale. Par contre, au cours des néphrites, des modifications importantes de l'appareil cardio-vasculaire se manifestent sous son influence.

1) En dehors de tout symptôme urémique, au cours de la *néphrite aiguë*, la pression artérielle abaissée se relève très nettement, après injection ou ingestion d'extrait de rein et, au bout de quelques jours de traitement, peut regagner son chiffre normal ; cette amélioration n'est que passagère et disparait si l'on vient à supprimer cette médication opothérapique, preuve que les symptômes observés sont bien dus à l'action qu'elle exerce (*fig. 18*). Il semble donc que cet extrait remplace et rétablisse la sécrétion hypertensive du rein, diminuée par la lésion plus ou moins profonde de l'organe.

Au cours de la *néphrite chronique*, son action est identique, la pression artérielle déjà élevée, pouvant s'élever davantage encore sous son influence. C'est donc une contre-indication à prescrire l'opothérapie rénale chez les brightiques hypertendus (en l'absence de tout signe d'intoxication urémique), car, en donnant à des malades dont la pression artérielle est pri-

mitivement élevée un extrait capable d'augmenter encore le chiffre de cette tension, on s'expose à des accidents souvent graves.

2) Toutes nos observations prouvent qu'*au cours de l'urémie* les troubles cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle en particulier, s'atténuent et disparaissent sous l'influence de l'extrait de rein en même temps, d'ailleurs, qu'une amélioration générale se produit : atténuation de la dyspnée, établissement de la diurèse, fonta des œdèmes, etc. Lorsque les phénomènes urémiques sont graves, l'hypertension élevée, l'extrait n'entraîne que plus lentement ses effets habituels ; il peut même rester sans action et, dans ces cas, les manifestations cardio-vasculaires, comme les autres signes de l'urémie, persistent. Les divers procédés d'opothérapie rénale, extraits, macérations, sérum de la veine rénale, agissent de façon identique. On doit conclure que ces modifications de la pression artérielle ne sont pas consécutives à une action *directe* des extraits sur l'appareil circulatoire, mais *secondaire*, au contraire, à la disparition de l'intoxication générale, cause première des accidents urémiques.

Le traitement des néphrites par le sérum de veine rénale (102-129)

Peu de temps après la communication de M. Teissier, attirant l'attention sur le traitement des néphrites par le sérum de veine rénale, nous avons le professeur Spillmann et moi, publié les résultats de nos recherches sur les effets et le mécanisme d'action de cette méthode opothérapique. Les conclusions établies dans ce travail ont été vérifiées par une série de nouveaux faits que nous avons exposés dans une étude récenta, et dont les points principaux peuvent être ainsi résumés.

Les effets produits par le sérum de veine rénale dans les néphrites (22 observations personnelles) peuvent être divisés en : *effets généraux*, action sur l'organisme et les différents appareils ; et *effets particuliers*, ces derniers concernant essentiellement l'action de ce sérum sur le rein et la sécrétion urinaire. C'est ainsi que les symptômes graves des néphrites avec accidents urémiques, céphalée, insomnie, œdèmes, s'atténuent et même disparaissent rapidement ; la dyspnée, les troubles circulatoires et en particulier l'hypertension artérielle, les vomissements, la diarrhée, sont favorablement influencés par cette médication. Mais, c'est à coup sûr l'action du sérum sur le rein et la sécrétion urinaire qui présente le plus d'intérêt : elle est essentiellement caractérisée par l'établissement d'une diurèse extrêmement abondante, pouvant atteindre six, huit, et même dix litres par vingt-quatre heures. Fait important, elle apparaît très rapidement, s'accompagne le plus souvent de décharge chlorurée, d'une diminu-

tion du taux de l'albuminurie, les renseignements fournis par la cryoscopie et la recherche de la toxicité urinaire confirment également l'heureuse influence exercée par ce traitement (*fig. 19*).

Le sérum de veine rénale produit donc des effets souvent remarquables; mais il ne les produit pas chaque fois et on ne peut demander à aucun traitement d'être toujours efficace. Comme nous l'avons dit, en effet, un facteur intervient dans tous les cas, c'est l'intensité de la lésion rénale, la réaction du sujet au sérum étant proportionnelle à l'état du rein. Nous avons signalé également, comme inconvénient de cette médication, l'apparition d'*accidents sériques*, caractérisés par des éruptions variées, n'enrayant d'ailleurs en rien l'amélioration générale du malade.

Émission par 24 heures	Chlore par 24 heures	Albumine par 24 heures	Poids du malade
	gr	gr	kilogr
6.000	»	»	»
5.600	13,50	2,60	69,500
5.200	12,50	2,40	68,500
4 800	11,50	2,20	67,500
4 400	10,50	2,00	66,500
4.000	9,50	1,80	65,500
3 600	8,50	1,60	64,500
3 200	7,50	1,40	63,500
2.800	6,50	1,20	62,500
2 400	5,50	1,00	61,500
2.000	4,50	0,80	60,500
1 600	3,50	0,60	59,500
1 200	2,50	0,40	58,500
800	1,50	0,20	57 500
400	0,50	0,00	56,500

DATES
Février — Mars
16 18 20 22 24 26 28 2 4 10 15
Chlorures
Poids
Albumine

Fig. 19. — Effets du sérum de veine rénale sur la *diurèse*, l'*élimination chlorurée*, l'*albuminurie*; modifications du *poids* (*fonte des œdèmes*) sous son influence.

Nous avons montré, par une série de faits parfaitement établis, que c'est bien au sérum de veine rénale que sont redevables les effets observés; ce sérum agit d'une façon spécifique, il est doué de propriétés particulières, d'une action qui se manifeste non seulement chez les malades mais encore chez l'homme sain (élimination plus abondante des urines, des chlorures).

C'est là une preuve importante en faveur de l'existence d'une sécrétion interne du rein.

Sans essayer de résoudre la délicate question du *mécanisme par lequel peut agir le sérum de veine rénale*, nous avons cependant établi des faits capables de l'éclairer : ce n'est pas une action antitoxique, compensatrice, mais surtout l'effet, sur le rein, d'une stimulation toute particulière, spécifique, bien supérieure à celle que possèdent les diurétiques ordinaires. Le sérum de veine rénale se comporte comme un produit opothérapique, par stimulation fonctionnelle de l'organe ; peut-être faut-il également supposer une action plus complexe sur les cytotoxines et les néphrotoxines.

Dans une dernière partie de cette étude, nous avons envisagé les *indications* de ce traitement sérothérapique, plus facilement applicable et tolérable chez les malades que fatigue quelquefois rapidement l'opothérapie par les extraits.

Le traitement des néphrites et des accidents urémiques par le sérum de veine rénale mérite donc, par ses succès, d'être appliqué ; au cours d'affections fréquemment graves, souvent mortelles, il n'est jamais inutile de posséder un procédé thérapeutique sans danger, souvent efficace et rapide.

Les médications opothérapiques applicables au traitement des affections rénales (130)

Dans cette étude, à laquelle a bien voulu m'associer le professeur agrégé Castaigne, nous avons exposé tout d'abord l'action de l'*opothérapie rénale sous ses différentes formes*, et envisagé ensuite les effets thérapeutiques des *extraits organiques divers*. Aux faits rapportés par les auteurs, nous avons ajouté les résultats assez nombreux que nos recherches expérimentales et cliniques ont pu nous fournir sur ces différents sujets.

1) Opothérapie rénale. — L'opothérapie rénale est utilisée sous quatre formes différentes : *extrait de rein injectable*, *extrait de rein sec*, *pulpe ou macération de rein frais*, *sérum de la veine rénale*. Nous avons passé successivement en revue ces quatre procédés opothérapiques, en étudiant, d'après nos faits personnels surtout, leurs effets, leurs avantages et leurs inconvénients, ainsi que les indications particulières à chacun d'eux.

La médication opothérapique rénale donne des résultats heureux dans un grand nombre de cas, et en particulier au cours des néphrites subaiguës ou chroniques à type hydropigène : l'obtention de la diurèse, l'élimination des chlorures, la disparition des œdèmes et même parfois de l'albuminurie sont les résultats les plus constants.

Quant à la méthode qui doit être employée, nous donnons notre préfé-

rence aux extraits secs bien préparés pour les cas où il n'y a pas indication absolue d'agir très vite, à la sérothérapie dans les cas où il est urgent d'intervenir. Il est à souhaiter, d'ailleurs, que pour les préparations d'extraits les plus grandes précautions soient prises et, à ce point de vue, des progrès sont encore à réaliser. Quant à la pulpe de rein frais, nous avons abandonné son emploi en raison des inconvénients qu'elle présente, inconvénients sur lesquels nous avons longuement insisté et qui sont caractérisés surtout par la toxicité de la macération.

Cette médication n'est pas, d'ailleurs, applicable à tous les cas d'albuminuries et de néphrites, sans aucune restriction ; dans certaines néphrites chroniques urémigènes avec insuffisance rénale très accentuée, l'opothérapie rénale sous ses différentes formes a provoqué des accidents et l'on peut dire que ces cas constituent une contre-indication à l'emploi de ce mode de traitement.

Dans les cas de néphrite à évolution subaiguë ou lente, les résultats obtenus ont été parfois excellents, mais d'autres fois ils sont insuffisants ou même nuls. Il faut, de toute nécessité, employer dans ces cas, conjointement à l'opothérapie rénale, des médications qui renforcent son action : c'est pour cela que nous avons pour méthode d'adjoindre fréquemment aux extraits de reins, une autre ou même plusieurs opothérapies dont l'action combinée nous a paru plus active : nous avons obtenu parfois ainsi des résultats remarquables, alors que l'extrait de reins employé seul était resté impuissant. C'est pour cela qu'il nous a semblé indispensable, dans cette étude, d'envisager l'action qu'exercent les autres médications opothérapiques sur l'insuffisance rénale.

2) Opothérapie par des extraits organiques divers. — Le traitement opothérapique de l'insuffisance rénale ne doit pas être basé seulement sur l'action des extraits de reins ; en effet, les rapports réciproques de ces organes avec les diverses glandes de l'économie, les propriétés particulières des divers extraits, rendent compte des modifications heureuses que peuvent produire, en cas d'albuminurie ou d'insuffisance rénale, d'*autres extraits glandulaires*. Ce sont là des constatations thérapeutiques qui ont été peu étudiées jusqu'à présent et qui nous sont, en grande partie, personnelles.

La *lésion rénale, primitive*, est capable d'entraîner, au bout d'un laps de temps plus ou moins long, des *lésions secondaires de divers organes de l'économie*, du foie, des glandes à sécrétion interne ; d'autres fois, *le rein se trouve lésé secondairement à une altération localisée primitivement à un autre organe* (albuminuries d'origines hépatique, thyroïdienne etc...) ; dans ces deux ordres de faits, un traitement opothérapique approprié peut produire des résultats remarquables.

Nous avons ainsi passé successivement en revue les effets de l'opothérapie *hépatique* (albuminuries d'origine hépatique, etc...) ; de l'opothérapie *gastrique*, utilisable surtout dans les cas d'albuminuries dyspeptiques, et pour combattre l'insuffisance digestive des brightiques. L'opothérapie *thyroïdienne* s'impose dans le traitement des albuminuries du myxœdème, de l'insuffisance thyro-parathyroïdienne ; nous avons montré qu'elle peut rendre de réels services non seulement dans l'éclampsie, mais aussi chez des brightiques, en dehors de toute lésion thyroïdienne, les propriétés anti-toxique, diurétique et hypotensive de ces extraits, expliquant les améliorations très manifestes produites chez ces sujets. L'opothérapie *surrénale*, l'opothérapie *hypophysaire*, peuvent être également employées ; l'opothérapie *génitale* enfin, et surtout la médication ovarienne, possède chez certains malades une action réellement spécifique, qu'il s'agisse de troubles rénaux en rapport avec une menstruation retardée ou avec une ménopause précoce.

Cette seconde partie de notre étude, que nous avons longuement développée, prouve que dans certains cas bien déterminés, l'emploi rationnel de ces opothérapies s'impose, pour ainsi dire, et peut entrainer des améliorations manifestes. Souvent aussi, et nous avons insisté sur ce fait à plusieurs reprises, il faut mettre en œuvre, l'*association de plusieurs extraits*, rénal-thyroïdien, rénal-hépatique, etc..., et l'on entraîne de la sorte plus rapidement la disparition d'accidents dus en réalité à l'insuffisance simultanée du rein et d'autres organes tels que le foie, les thyroïdes etc..

Comme nous l'avons dit en terminant ce travail, cette thérapeutique opothérapique, pour être rationnelle et pour donner tous les résultats qu'on est en droit d'attendre d'elle, ne doit pas être employée au hasard, mais se trouver basée sur un examen complet du malade, montrant quels organes doivent être stimulés, et quels symptômes morbides doivent surtout être combattus.

II

RECHERCHES

SUR LE

DIABÈTE ET LES GLYCOSURIES

Divers faits cliniques, et certains résultats de nos recherches expérimentales, nous ont permis d'étudier quelques points intéressants de la pathogénie des diabètes. Nous avons envisagé, en particulier, le rôle que peuvent jouer dans la production de certaines glycosuries, plusieurs glandes à sécrétion interne, et surtout l'hypophyse et la thyroïde.

Contribution à l'étude de la glycosurie d'origine nerveuse (86)

On sait, depuis les expériences de Cl. Bernard, qu'il est possible de provoquer, chez un animal, de la glycosurie en déterminant des lésions du système nerveux central ou du système nerveux périphérique. Chez l'homme, dans quelques cas de glycosurie et même de diabète, on a pu trouver comme facteurs étiologiques, diverses lésions siégeant au niveau du plancher du IV[e] ventricule; mais il est beaucoup plus rare que la glycosurie reconnaisse une lésion nerveuse périphérique. L'observation que nous avons rapportée a trait à ce mode pathogénique, périphérique, de la glycosurie : un homme de 39 ans, a fait, cinq mois avant son entrée à l'hôpital, une chute grave qui a occasionnée une fracture de l'ischion du côté gauche; le malade présente, depuis lors, des douleurs spontanées pendant la marche et exagérées par la pression sur le trajet du sciatique. L'examen des urines du malade, au repos, ne décèle rien de particulier; mais, chaque fois que la marche ou des mouvements du membre inférieur gauche entrainent de violentes douleurs, on voit apparaître du sucre dans l'urine, en quantité variant de 2 gr. 50 à 3 gr. au litre (0 gr. 50 à 0 gr. 70 pour l'émission totale). Cette glycosurie persiste au plus trois à quatre

heures après les mouvements douloureux. Il n'existe aucun symptôme de diabète et le malade peut supporter l'absorption de 200 gr. de glycose sans passage de celui-ci dans les urines; le rapport entre l'irritation douloureuse du sciatique et la glycosurie était donc indiscutable.

Nous avons, à l'occasion de ce cas personnel, réuni les faits de glycosurie d'origine nerveuse périphérique épars dans la science; ils sont d'ailleurs peu nombreux. Cette glycosurie est, en effet, exceptionnelle et dans 90 cas de sciatique observés au cours de ces dernières années, nous n'avons jamais constaté la présence de sucre dans les urines, la sciatique diabétique étant, naturellement, mise à part.

Cette notion d'une *glycosurie d'origine nerveuse périphérique* constitue donc une intéressante confirmation clinique des données expérimentales.

Hypophyse et diabète (98)

En nous basant sur un fait clinique personnel (tuberculose de l'hypophyse coexistant avec un diabète sucré) et sur les résultats de recherches expérimentales, nous avons envisagé et discuté la question des *glycosuries d'origine hypophysaire*.

Si l'on réunit les principaux cas dans lesquels le diabète a semblé se trouver en rapport avec une affection hypophysaire, on voit que les lésions les plus diverses de la pituitaire sont capables d'entrainer l'apparition d'un véritable syndrome diabétique. Toutes les observations de ce genre sont, comme dans notre cas, essentiellement basées sur la coexistence de l'altération hypophysaire et du diabète, et on ne peut les soustraire à certaines critiques. Il est, en effet, impossible d'éliminer entièrement le rôle qu'auraient pu jouer d'autres organes tels que le foie, le pancréas et les diverses glandes à sécrétion interne, bien que l'étude histologique de leur parenchyme ne puisse déceler de lésion capable d'être intervenue dans la pathogénie de ces glycosuries.

Si Borchardt a constaté chez le lapin, après injection d'extrait hypophysaire une glycosurie passagère, nous n'avons pu cependant vérifier ce fait dans aucun cas, malgré le très grand nombre de nos expériences.

Par quel mécanisme la lésion du corps pituitaire peut-elle entrainer la glycosurie? S'agit-il d'une diminution, d'une exagération ou d'une perversion dans sa sécrétion normale, ou doit-on faire intervenir un phénomène nerveux né dans la glande ou dans les parties voisines du cerveau et en particulier dans le plancher du III[e] ventricule? Dans notre cas, il n'existait pas d'autre lésion cérébrale que l'altération pituitaire; seule celle-ci serait donc à incriminer et, par ce fait même qu'une grande partie de la glande

subsistait avec sa structure normale, on peut penser que la sécrétion de l'hypophyse n'était pas abolie, que le diabète, par conséquent, ne relevait pas d'une insuffisance hypophysaire.

La glycosurie dans la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie (122)

Dans une série d'études sur les glycosuries d'origine thyroïdienne, nous avons envisagé d'abord les glycosuries que l'on peut rencontrer au cours de la maladie de Basedow et dans l'hyperthyroïdie expérimentale ou thérapeutique.

On peut réunir environ 46 observations bien établies de maladie de Basedow, s'accompagnant de glycosurie ; dans certains cas la présence du sucre dans les urines est passagère, transitoire, dans d'autres il s'agit d'un véritable diabète avec tous les signes caractéristiques du syndrome, glycosurie élevée, polyurie, polydipsie, etc..., avec évolution plus ou moins grave, terminée plusieurs fois par la mort. L'étude, chez les basedowiens, de la capacité d'assimilation pour les différents sucres, glycose, lévulose, saccharose, nous a montré dans un seul cas (sur huit) une glycosurie légère, passagère sous l'influence de l'absorption de 150 gr. de glycose. Jamais nous n'avons constaté la présence du sucre dans les urines de malades atteints de goitre exophtalmique ; une fois seulement nous avons noté l'existence d'une polyurie intense, fait sur lequel nous avons précédemment insisté, et qui prouve qu'au cours de la maladie de Basedow il peut y avoir, à côté des diabètes sucrés, des diabètes insipides caractérisés par la polyurie sans glycosurie.

La *pathogénie* de ces troubles de la glycémie semble pouvoir s'expliquer par l'*hypersécrétion thyroïdienne*. Il est, en faveur de cette conception, diverses preuves cliniques et expérimentales : l'hyperthyroïdation expérimentale ou thérapeutique, accidentelle, est capable de produire la glycosurie ; plusieurs observations sont, à cet égard, très nettes. Chez 35 malades atteints d'affections diverses auxquels fut appliqué le traitement thyroïdien, trois fois seulement nous avons noté la présence du sucre dans les urines ; nous avons montré que, en dehors de l'action même de l'hyperthyroïdie, interviennent des causes favorisantes particulières, ces glycosuries se manifestant surtout chez les malades *prédisposés* par certains troubles de la nutrition, goutte, obésité, etc.

Le *mécanisme* par lequel peut agir cette hyperthyroïdie, est difficile à établir et peut-être faut-il penser, comme tendent à le prouver certains faits expérimentaux, qu'il s'agit d'une perturbation dans les relations fonctionnelles normales entre la thyroïde et d'autres organes, et en particulier

d'une rupture de l'équilibre entre l'hormone thyroïdienne et l'hormone pancréatique.

Quoi qu'il en soit, dans cette première série de faits, *la glycosurie se trouve placée immédiatement sous la dépendance de la glande thyroïde*, la glande agissant *directement* par sa sécrétion, que celle-ci soit normale et insuffisamment neutralisée, ou qu'elle soit anormale par sa qualité ou par sa quantité.

La glycosurie dans le myxœdème et l'insuffisance thyroïdienne (126)

Il est un certain nombre de faits qui prouvent que, dans l'insuffisance thyroïdienne, il peut y avoir glycosurie ; à première vue, il paraît donc difficile de mettre d'accord cette notion et les données exposées précédemment, de dégager la pathogénie d'un symptôme, la glycosurie, observée au cours de deux états habituellement opposés, le basedowisme et le myxœdème. Nous avons essayé de résoudre ce problème intéressant.

Après avoir réuni et passé successivement en revue les principaux cas publiés de myxœdème avec diabète, nous avons rapporté une observation personnelle, concernant une myxœdémateuse de 26 ans, typique, présentant une glycosurie très nette, permanente (8 à 10 gr. de sucre par 24 heures). Celle-ci disparut entièrement, sans qu'aucune modification ait été apportée au régime alimentaire, sous l'influence du traitement thyroïdien. A ces premières données, nous avons ajouté les résultats de nos recherches sur l'épreuve de la glycosurie alimentaire dans le myxœdème et l'insuffisance thyroïdienne, d'où il ressort que, dans certains cas, la capacité d'assimilation pour le glycose est diminuée, et peut redevenir normale grâce à la médication thyroïdienne. Certains faits expérimentaux sont en accord avec les précédents, car ils prouvent que la thyroïdectomie, chez le chien, est capable d'entraîner la glycosurie spontanée ou tout au moins la glycosurie alimentaire.

Nous avons cherché à mettre d'accord ces notions si opposées, d'une part de la glycosurie dans la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie, d'autre part de la glycosurie dans l'insuffisance thyroïdienne disparaissant par le traitement thyroïdien. Nos recherches sur le fonctionnement des divers organes dans l'insuffisance thyroïdienne nous ont montré qu'il existait des troubles fonctionnels souvent importants de la plupart d'entre eux, des reins, du foie, du tube digestif, etc. Or, comme l'insuffisance hépatique, les troubles gastro-intestinaux, par exemple, jouent un rôle très important dans la pathogénie des glycosuries, on peut ainsi expliquer l'apparition du sucre dans les urines des myxœdémateux. Les troubles

fonctionnels viscéraux secondaires à l'athyroïdie peuvent être plus ou moins marqués suivant les cas ; ils peuvent être localisés à certains organes intervenant plus particulièrement dans le métabolisme de la matière sucrée ; plusieurs d'entre eux peuvent être à la fois insuffisants. Toutes ces modalités différentes dans l'étendue et le degré de la lésion fonctionnelle des divers viscères du myxœdémateux, sont capables d'expliquer les variations dans la capacité d'assimilation du sucre, l'existence d'un pouvoir glyco-fixateur normal chez les uns, de glycosurie alimentaire chez les autres, de glycosurie spontanée dans certains cas. L'extrait thyroïdien, à doses appropriées, rétablissant comme nous l'avons vu le fonctionnement normal des organes, on s'explique qu'ainsi disparaisse également la glycosurie.

L'athyroïdie ne produit donc la glycosurie que par un *intermédiaire*, par l'insuffisance fonctionnelle d'organes jouant un rôle principal dans la régulation de la glycémie.

Diabète et glandes à sécrétion interne (127)

En nous basant sur nos recherches cliniques et expérimentales et sur celles des auteurs, nous avons envisagé le rôle joué par diverses glandes à sécrétion interne, dans la pathogénie du diabète.

Alors que les théories incriminant soit des lésions nerveuses, hépatiques, pancréatiques, soit une insuffisance glycolytique des tissus, constituaient il y a peu de temps encore les conclusions pathogéniques générales du diabète humain, on doit actuellement, en effet, ne plus limiter à ces facteurs et surtout au pancréas l'origine de ces perturbations dans l'évolution de la matière sucrée. Certains diabètes et surtout certaines glycosuries peuvent relever de troubles dans le fonctionnement normal de diverses glandes à sécrétion interne, et en particulier des capsules surrénales, de la thyroïde, de l'hypophyse.

Cliniquement, ces glycosuries se présentent, en général, avec une symptomatologie qui n'a rien de caractéristique, et seule la lésion de la glande, les signes généraux de l'insuffisance ou de l'exagération de sa sécrétion, peuvent mettre sur la voie du diagnostic. Si, plus souvent, il s'agit de glycosuries légères, il est cependant des cas de véritable syndrome diabétique.

Le mécanisme pathogénique par lequel se produit la glycosurie est encore mal élucidé ; cependant, il nous a semblé que si, dans certains cas, la glycosurie semble relever *directement* d'un trouble de la sécrétion glandulaire (glycosurie adrénalinique, par hyperthyroïdation), et peut être

reproduite expérimentalement par injection d'extrait glandulaire, le plus souvent elle est entraînée *indirectement*, par un intermédiaire ; cet intermédiaire, est un organe jouant un rôle important dans la régulation de la glycémie, le foie, le pancréas par exemple, et dont la lésion est secondaire à l'altération primitive des glandes, thyroïde, hypophyse, etc.

Cette notion de glycosuries d'origine thyroïdienne, hypophysaire, est intéressante au point de vue thérapeutique ; certains extraits glandulaires, en dehors des opothérapies hépatique et pancréatique sont en effet capables d'une heureuse influence, tels par exemple l'extrait thyroïdien dans la glycosurie du myxœdème, le traitement antithyroïdien (sérum d'animaux éthyroïdés) dans la glycosurie du goitre exophtalmique.

Essai d'opothérapie chez les diabétiques (27).

Dans ce travail, nous avons résumé les données physiologiques justifiant l'application de l'opothérapie au traitement du diabète sucré et exposé les résultats obtenus chez un certain nombre de malades soumis par nous à ce traitement.

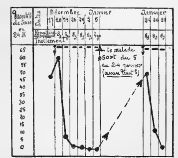


Fig. 20. — *Influence de l'opothérapie hépatique dans le diabète par hypohépatie.* Disparition complète du sucre à deux reprises différentes.

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique avec diabète, *diabète par hypohépatie*, l'*opothérapie hépatique* donne des résultats presque constants ; l'amélioration a été complète dans certains cas, la glycosurie disparaissant entièrement *(fig. 20)*, le taux de l'urée se relevant, l'état général bénéficiant parallèlement de cette heureuse influence de la médication. D'autres

fois la glycosurie a persisté, la quantité de sucre étant cependant considérablement diminuée. Ce qui prouve que ces améliorations se trouvent directement produites par le traitement opothérapique c'est que, celui-ci étant suspendu, on peut voir reparaître la glycosurie ; une nouvelle période de traitement est capable de la faire disparaître à nouveau.

L'extrait pancréatique nous a également donné des résultats favorables dans quelques cas de *diabète par hyperhépatie ;* mais nous n'avons constaté, le plus souvent, que la diminution et non la disparition de la glycosurie *(fig. 21)*, fait qui constitue cependant une amélioration nullement négligeable, étant donnée la quantité énorme de sucre éliminée chaque jour par ces malades.

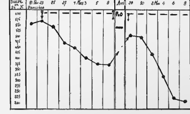


Fig. 21. — *Influence de l'opothérapie pancréatique dans le diabète par hyperhépatie.*
A deux reprises différentes, diminution notable de la glycosurie.

A côté de ces cas où l'opothérapie produit une amélioration et confirme ainsi le diagnostic clinique, il en est d'autres dans lesquels le résultat est tout différent, l'opothérapie hépatique tantôt augmentant puis tantôt diminuant le sucre, de même pour l'opothérapie pancréatique ; le régime seul produit au contraire quelquefois un abaissement dans la quantité du glucose. Ce sont des insuccès pour lesquels on ne trouve pas d'explication satisfaisante.

Quoi qu'il en soit, ce traitement opothérapique, par ses résultats souvent remarquables, mérite d'être appliqué ; c'est un utile adjuvent du régime alimentaire. Nos recherches plus récentes nous engagent de plus à conclure que ce traitement opothérapique des diabètes ne doit pas comprendre seulement les extraits hépatique et pancréatique, mais aussi d'autres extraits glandulaires, thyroïdien, hypophysaire etc... ; comme on l'a vu dans les exposés précédents, leurs effets peuvent être très manifestes, à condition qu'un diagnostic clinique bien établi fournisse les indications à prescrire tel ou tel d'entre eux.

Il pourra y avoir lieu, de plus, d'*associer* plusieurs médications opothérapiques pour combattre la glycosurie. Nous avons constaté ainsi que chez des sujets atteints de glycosurie thyroïdienne (avec insuffisance fonctionnelle du foie, comme cela a été établi précédemment), les extraits hépatique et thyroïdien associés produisaient plus rapidement la suppression du diabète.

III

APPAREIL CIRCULATOIRE

Pathologie expérimentale. Anatomie pathologique Clinique. Thérapeutique

Nouveau dispositif pour la mesure de la pression artérielle (29-32)

Un des points délicats de la technique de la sphygmomanométrie consiste à déterminer le degré de compression *juste suffisant* à imprimer à une artère pour y contre-balancer la pression intérieure : le doigt qui palpe l'artère, dans le cas du sphygmomanomètre de Potain par exemple, ne donne que des renseignements très inexacts. Nous avons songé à remplacer la palpation digitale par un contrôle moins subjectif, moins personnel et plus sensible, et avons utilisé avec d'excellents résultats le *pléthysmographe* digital de Hallion et Comte. Associé à l'appareil de Potain que nous avons légèrement modifié (manomètre à mercure, etc.), il permet l'inscription des courbes de pression sur un cylindre enregistreur ; on arrive ainsi à obtenir des mensurations d'une remarquable constance, chez l'homme comme chez l'animal ; les vérifications expérimentales que nous avons pu faire chez l'animal montrent, en effet, que les causes d'erreur dans la mesure de la pression artérielle sont considérablement diminuées grâce à ce dispositif particulier.

Le rôle de la choline dans les effets cardio-vasculaires produits par les sécrétions internes (106-107)

On a voulu, dans ces derniers temps, considérer la choline comme le principe hypotenseur essentiel des glandes et organes susceptibles de produire une chute de la pression artérielle ; le système des glandes à choline serait ainsi l'antagoniste du système des glandes à adrénaline (Gautrelet).

Nos recherches, jointes à celles d'autres auteurs, nous ont conduit aux conclusions suivantes.

Ce n'est qu'à très faible dose que la choline produit un abaissement de la pression artérielle ; dans les autres cas, elle l'élève très notablement.

La choline et les extraits d'organe dans lesquels on la peut caractériser ont souvent sur l'appareil cardio-vasculaire un mode d'action différent.

L'extrait alcoolique d'un tissu renfermant la choline ne produit pas, à même dose que l'extrait de ce tissu, des effets qualitatif et quantitatif identiques.

La choline peut ne pas exister dans les organes mais y prendre naissance par autolyse ; elle apparaît en tout cas dans des tissus en quantités variables suivant le temps. Elle ne semble d'ailleurs avoir rien de spécifique au point de vue des sécrétions internes, et se rencontre aussi bien dans les tissus variés (ganglion lymphatique, intestin).

Il ne semble donc pas qu'on puisse, à l'heure actuelle du moins, *considérer la choline comme jouant un rôle principal dans les effets cardio-vasculaires produits par les sécrétions internes.*

Aplasie cardio-vasculaire et tuberculose des séreuses (73)

Dans ce cas, concernant un jeune garçon de 18 ans, nous avons constaté la coexistence d'une aplasie cardio-vasculaire très marquée, et d'une tuberculose localisée aux séreuses péritonale, pleurale, péricardique et à l'intestin. La petitesse du cœur, la perforation du trou de Botal, l'angustie artérielle, nous ont expliqué les différents symptômes d'asystolie présentés par le malade, la raison pour laquelle les médicaments cardio-toniques, la digitale en particulier, sont restés sans effet ; la tuberculisation de ce sujet, facilitée par cette insuffisance cardio-vasculaire congénitale, a elle-même contribué, par les lésions et épanchements créés, à produire les troubles cardiaques et l'asystolie.

Ectopie du cœur dans la plèvre par suite de rupture du péricarde (54)

S'il existe quelques faits, d'ailleurs rares, d'ectopie congénitale du cœur dans la plèvre, la rupture du péricarde enflammé et aminci ayant entraîné la hernie de cet organe dans la cavité pleurale, est un fait unique. La genèse de cette rupture, précédée d'un épanchement pleural et péricardique très abondant, constitue en effet une lésion absolument nouvelle dans les annales scientifiques.

Un malade est atteint, en quelques jours, d'épanchement péricardique

énorme (plus de 800 cm. cubes) dont l'origine fut démontrée tuberculeuse ; malgré la paracentèse du péricarde, l'épanchement s'étant reproduit rapidement entraîna la rupture du péricarde, et quelques jours après la mort par embolies pulmonaires multiples. La rupture péricardique ne fut constatée qu'à l'autopsie ; les organes avaient subi des modifications importantes dans leur situation et dans leur aspect normal *(fig. 22)* ; cependant,



Fig. 22. — *Rupture du péricarde, hernie du cœur dans la plèvre, au cours d'une péricardite aiguë tuberculeuse* (les organes vus en place)

La cavité péricardique a presque complètement disparu (*B*). Le cœur (*C*), après avoir perforé le péricarde et la plèvre accolés (*a*, *b*) a fait hernie dans la cavité pleurale (*A*). Le poumon (*D*) est atélectasié et rétracté ; on voit sur lui l'empreinte du cœur (*c*).

cette complication, comme le prouve l'évolution des faits, est compatible avec la vie. A l'occasion de cette intéressante observation, après avoir réuni les principaux cas d'épanchements péricardiques abondants et étudié les causes anatomiques et physio-pathologiques de la rupture du péricarde,

nous avons montré que nos recherches sur les modifications cardio-vasculaires produites par un épanchement péricardique rapide et considérable chez l'homme, confirment en tous points les données expérimentales observées chez l'animal. Dans les deux cas, on retrouve la faiblesse des pulsations cardiaques (systoles avortées, irrégulières, tachycardie, pouls paradoxal, etc.), l'abaissement de la pression artérielle, l'élévation de la pression veineuse. La disparition presque immédiate de ces manifestations sous l'influence de la paracentèse du péricarde constitue la preuve de l'importance et de l'utilité thérapeutiques de cette intervention. Elle est d'ailleurs sans danger, car, pratiquée suivant certaines règles que nous avons précisées, elle nous a permis d'obtenir dans sept cas d'épanchements péricardiques abondants, sept guérisons. Si elle n'a pu empêcher, comme le prouve notre observation, la rupture ultérieure du péricarde, c'est là une raison de plus pour conclure qu'elle doit être précoce ; ainsi pourra être évitée une complication rare, puisqu'elle constitue un fait unique, cependant possible et par conséquent à redouter.

Anévrysme de l'aorte et infection syphilitique (72)

L'anévrysme de l'aorte peut se manifester comme accident précoce de la syphilis chez les sujets jeunes, comme le prouve nettement l'observation que nous avons rapportée. Chez une femme de 29 ans, six ans après le début d'une syphilis non traitée, apparut une énorme dilatation de l'origine de l'aorte ; cette localisation assez rare, puisque la poche anévrysmale était *intra-péricardique*, entraîna rapidement des compressions de voisinage, complications graves et mortelles. L'évolution totale de cette affection ne dura que cinq mois. Nous avons rapporté quelques autres faits identiques, constituant encore des preuves de la précocité dans la localisation, de la gravité et de la rapidité dans l'évolution, de certains cas de syphilis artérielle.

Le diagnostic des anévrysmes et de leur siège par la méthode graphique (22)

Ayant eu l'occasion d'observer et de suivre longuement un certain nombre de malades atteints d'anévrysmes de l'aorte et des grosses artères auxquelles elle donne naissance (21 cas), et, ayant chez chacun d'eux étudié et comparé les caractères des pulsations artérielles, cardiaques, anévrysmales etc..., nous avons pu montrer l'utilité que peut avoir la méthode graphique pour le diagnostic des anévrysmes et de leur siège. Nous n'avons pas seulement confirmé les travaux faits antérieurement sur ce sujet, en parti-

culier par Fr. Franck ; il nous a été possible de mettre en évidence certains points nouveaux ; d'établir, en suivant pendant plusieurs années les malades, par la comparaison des graphiques et les variations de leurs caractères, les modifications survenues au niveau de la poche anévrysmale, son extension ou au contraire son oblitération par des caillots, faits capables d'éclairer sur le pronostic et l'évolution de l'affection.

Ces recherches sont d'autant plus intéressantes qu'il nous a été donné de constater à l'autopsie de six des malades examinés, l'*exactitude* des conclusions auxquelles nous avaient conduit nos investigations, touchant l'existence et le siège de l'anévrysme.

Sans vouloir exagérer l'importance de son emploi, on peut dire que la méthode graphique apporte un sérieux appoint aux autres éléments et méthodes de diagnostic des anévrysmes. Elle seule peut fournir l'image des modifications imprimées aux pulsations des diverses artères par l'anévrysme ; plus précise, en effet, que toutes les perceptions que peuvent nous donner nos sens elle met à notre disposition des documents sûrs, durables, auxquels on peut en toute occasion se reporter.

Des secousses rythmiques de la tête (Signe de Musset) au cours de différentes affections (88).

Plusieurs auteurs ont signalé l'existence, chez des sujets atteints d'affections cardio-vasculaires diverses, de secousses rythmiques de la tête. Delpeuch en 1900 donna à ce symptôme le nom de *Signe de Musset*.

Chez plusieurs malades, atteints d'insuffisance aortique, d'anévrysme de l'aorte, d'épanchement pleuro-péricardique etc..., nous avons observé ces oscillations rythmiques de la tête ; il nous a été possible ainsi d'envisager la question du Signe de Musset, sa physiologie, sa pathogénie, toutes études basées sur les documents que nous a fournis la méthode graphique.

Fig. 23. — *Secousses rythmiques de la tête* (signe de Musset) Oscillations primaire et secondaire ; influence de la respiration (AB).

Le Signe de Musset peut se rencontrer non seulement à l'état patholo-

gique mais encore chez des sujets sains ; dans tous ces cas, l'oscillation céphalique se présente avec des caractères graphiques identiques *(fig. 23)*. Si on enregistre dans les mêmes conditions les secousses de la jambe, on peut constater la *similitude* presque complète des deux sortes d'oscillations *(fig. 24)*. De plus, nous avons établi que l'oscillation de la jambe comme celle de la tête reconnaissent une *pathogénie identique*, se produisant à ce moment même où l'onde pulsatile atteint son maximum d'amplitude dans les artères locales, carotide et poplitée *(fig. 25 et 26)*.

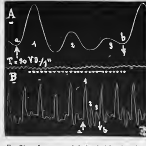


Fig. 24. — *La secousse de la jambe* (chez le même malade que fig. 23).

En A, aspect à une vitesse moyenne du cylindre enregistreur, oscillations primaire (1), secondaire (2), etc .. En B, vitesse plus lente, aspect identique.

Nos recherches nous ont permis de conclure que le signe de Musset ne doit pas être considéré comme un phénomène pathologique ; il peut exister normalement, à des degrés divers d'intensité, de même que le phénomène de la jambe peut être plus ou moins marqué suivant les sujets. Si ce dernier est habituellement bien

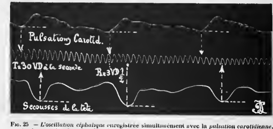


Fig. 25 — *L'oscillation céphalique* enregistrée simultanément avec la *pulsation carotidienne*, *retarde* sur cette dernière de *3 à 4 trentièmes de seconde*. Elle se produit au moment de l'amplitude maxima de la pulsation artérielle.

visible, l'oscillation céphalique est moins nette et doit être recherchée par la méthode graphique ; cette différence dans l'amplitude, et par là même

dans la visibilité du mouvement, semble devoir être rapportée à la mobilité moins grande de la tête ; la jambe constitue, au contraire, un levier plus sensible, plus long, et par conséquent plus facilement ébranlé par l'impulsion artérielle.

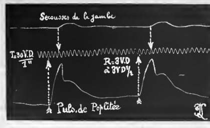


Fig. 26. — *La secousse de la jambe*, enregistrée simultanément avec la *pulsation de la poplitée*, retarde sur celle-ci de 3 *à* 4 *trentièmes de seconde*, et se produit au moment de l'amplitude maxima de la pulsation artérielle. *Identité des caractères de cette secousse et de l'oscillation céphalique.*

Le signe de Musset, dont on a voulu faire un symptôme purliculier à certaines affections aortiques, n'est donc que l'*exagération d'un phénomène normal.* Sa présence chez un malade peut être, mais n'est pas à coup sûr (comme l'ont dit certains auteurs, en particulier Delpeuch, Valentino) l'indice de lésions graves de l'appareil cardio-vasculaire. L'existence de ces oscillations chez le sujet normal, l'identité de caractères et de pathogénie de ce signe et de la secousse de la jambe, ne permettent pas de lui attribuer un intérêt diagnostic ou pronostic plus considérable qu'à ce dernier, lui-même phénomène banal.

Le chlorure de baryum dans les cardiopathies (61)

Le chlorure de baryum a été étudié et utilisé depuis 1903 par certains auteurs comme médicament cardiaque. Pour les uns il serait l'égal de la digitale, pour d'autres son action serait nulle et même nuisible.

Ce sont ces divergences qui nous ont engagé à poursuivre à ce sujet des recherches ; commencées en 1904, elles ont porté sur 35 malades atteints d'affections cardiaques, valvulaires, de myocardites aiguës et chroniques.

Prescrit aux doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 cgr. au plus par 24 heures, le chlorure de baryum a, dans la plupart des cas, produit une amélioration

manifeste, portant sur l'appareil cardio-vasculaire et sur l'élimination urinaire. L'étude graphique journalière des pulsations cardiaques, radiales etc..., de la pression artérielle des malades, nous a permis de conclure à l'action réelle du médicament sur le cœur. Il régularise et ralentit le cœur, augmente sa force impulsive, élève notablement la pression artérielle. Il produit une diurèse souvent abondante, très remarquable quand on lui associe la théobromine, alors que celle-ci restait, prescrite seule, sans action notable. Le chlorure de baryum a même produit des effets heureux alors que la digitaline n'entraînait plus aucune amélioration.

A côté de ces faits prouvant l'action réelle du médicament, nous avons montré qu'il ne faut pas en continuer longtemps l'usage, car il est doué d'une notable toxicité; dans les accidents aigus, asystoliques, il sera prescrit durant 3 à 4 jours aux doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 25 cgr par jour; contre les myocardites, son emploi à doses journalières de 0 gr. 02 cgr. à 0 gr. 10 cgr., pendant plus longtemps, produit de bons résultats. Mais il sera contre-indiqué dans les cas où la pression artérielle est déjà élevée, chez les aortiques en particulier, sous peine de voir apparaître rapidement des accidents angineux, dyspnéiques, etc...

Utilisé dans ces conditions, le chlorure de baryum est capable de rendre des services, lorsque chez un malade les différents médicaments cardiaques, la digitale en particulier ne produisent pas d'amélioration sensible. Cependant, les effets qu'il entraîne n'autorisent pas à classer ce médicament avant, ni même au niveau de la digitale, dont les propriétés thérapeutiques sont nettement supérieures.

Recherches sur les lésions, la pathogénie et le mécanisme étiologique de l'athérome

L'action des sécrétions internes sur l'appareil cardio-vasculaire, que nous avons particulièrement envisagée, nous a amené à étudier les lésions, le mécanisme étiologique, la pathogénie de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané.

Athérome expérimental par diverses substances (48-63-68)

Nous avons produit l'athérome, chez le lapin, par injections intra-veineuses de diverses substances ; nous croyons préférable de résumer toutes ces recherches en un seul paragraphe.

Comme tous les auteurs, nous avons constaté des lésions athéromateuses très manifestes sous l'influence de l'*adrénaline ;* cependant, chez plusieurs lapins longuement intoxiqués par cette substance, l'athérome faisait complètement défaut macroscopiquement et microscopiquement, malgré l'existence d'une hypertension artérielle permanente très marquée. L'adjonction de chlorure de calcium accélère considérablement la production des lésions, fait que nous avons vérifié non seulement en ce qui concerne l'adrénaline mais encore pour les autres substances. Nous avons vu ainsi des plaques athéromateuses très nettes chez des lapins n'ayant reçu que neuf gouttes d'adrénaline au millième, dans un laps de temps de huit à douze jours.

L'athérome est aussi manifeste chez des animaux traités par l'*adrénaline associée à d'autres substances* ou extraits glandulaires hypotensifs : extraits ovarien, de corps jaune, de thymus, iodures, iodipin.

L'*extrait hypophysaire* ne produit que très difficilement l'athérome puisque chez des animaux injectés pendant plus de trois mois nous n'avons constaté que deux lésions, grosses comme deux têtes d'épingle environ. Par contre, tous présentaient une élévation permanente et notable de la pression artérielle avec hypertrophie cardiaque. Le chlorure de calcium n'a, en rien, aidé l'apparition d'athérome.

Sous l'influence de doses moyennes et fortes de *chlorure de baryum*, nous avons toujours constaté la production de lésions athéromateuses de l'aorte ; les mêmes doses, associées à l'ingestion de chlorure de calcium, sont beaucoup plus athéromatisantes. Fait important, l'injection intra-veineuse d'une dose de chlorure de baryum égale à celle qui était injectée à ces lapins rendus athéromateux, n'a produit *aucune modification de la pression sanguine*.

Ces recherches nous ont montré que de tous ces facteurs capables de produire l'athérome, c'est à coup sûr l'adrénaline qui est le plus athéromatogène. Elles nous ont également permis de mettre en évidence différents faits dont on saisira plus loin l'importance : malgré une *hypertension artérielle notable*, permanente, des animaux n'ont *aucune lésion* macroscopique ou microscopique de l'aorte ; bien que n'entraînant *aucune modification de la pression artérielle*, une substance est capable de produire des *lésions athéromateuses très marquées*.

Dans tous ces cas, nous avons étudié *histologiquement* les lésions d'athérome ; quelle que soit la cause qui les ait déterminées, elles sont toujours identiques, superposables. Elles débutent au niveau de la mésartère, et acquièrent en ce point leur plus grande intensité ; cependant, nous avons rencontré des cas indiscutables dans lesquels elles apparaissent primitivement au voisinage du revêtement endothélial, ou à proximité de l'adventice. La calcification de la mésartère ne constitue pas, comme certains l'ont soutenu, la première manifestation de l'athérome : il y a d'abord désintégration, puis allongement, amincissement, fragmentation et dissociation des éléments musculaires et élastiques, enfin formation de la plaque d'athérome *(Planche V, fig. 3)*. Il se fait une réaction, une multiplication des éléments cellulaires, la calcification, la chondrification et même l'ossification de la paroi du vaisseau *(Planche V, fig. 5 et 6)* ; au niveau des plaques athéromateuses, on peut voir se constituer une *véritable endartère*, bien caractéristique, formée aux dépens de la mésartère *(fig. 5)*. Nous avons, enfin, assez fréquemment relevé des *altérations des vasa-vasorum*, (endartérite oblitérante).

Deux types d'anévrysmes expérimentaux de l'aorte (44)

Au cours de nos recherches sur l'athérome expérimental, nous avons observé deux types d'anévrysmes qui, macroscopiquement, présentaient des caractères nettement différents.

Dans un premier cas, il s'agissait d'anévrysme *sacciforme*, atteignant le volume d'un pois, à surface interne lisse, sans trace de plaques calcaires. Dans l'autre cas, on constatait l'existence de *dilatations anévrysmales*, irrégulières, tomenteuses, incrustées de plaques calcaires volumineuses. On pouvait croire, pour le premier, à une dilatation primitive anévrysmale, à un *anévrysme vrai ;* pour l'autre à l'*excavation secondaire d'une plaque athéromateuse*. Mais l'examen microscopique nous a montré que dans les deux cas, les lésions étaient au contraire absolument *identiques* dans leur localisation, leur aspect, différant seulement par leur intensité.

Nous avons donné de ces aspects macroscopiques différents et microscopiques semblablee une interprétation basée sur la topographie même des lésions. Dane le premier cas, l'anévrysme siègeait au niveau de la crosse; le choc de l'ondée sanguine se faisant sentir au maximum en ce point, une lésion moins intense a permis une dilatation plus précoce, la calcification peu marquée n'ayant pas entravé l'ampleur de cette dilatation. Dans le second cas, la pression vasculaire moins violente (aorte thoracique) n'a forcé que plus tardivement l'élasticité réduite de la paroi déjà très calcifiée, la résistance de cette plaque calcaire limitant l'expansion de la cavité. Ainsi se trouvent bien mis en évidence le rôle de l'hypertension artérielle comme facteur pathogénique des lésions et dilatations secondaires, et l'importance de la calcification pour la défense du vaisseau altérée.

L'athérome spontané chez le lapin. Sa fréquence et ses caractères généraux (51)

Au cours de ces dernières années, de nombreux auteurs oat réussi à reproduire expérimentalement l'athérome chez le lapin. En rapport avec ces recherches, deux pointe intéressants étaient à préciser : d'une part, si les animaux en expérience n'étaient pas susceptibles de présenter spontanément des lésions athéromateuses de l'aorte et, d'autre part, si on ne pouvait comparer celles-ci à cellee déterminées expérimentalement. Plusieurs auteurs ont déjà cherché à déterminer la fréquence de l'athérome spontané chez le lapin ; mais jusqu'ici les résultats sont loin d'être concordants. La cause en est certainement dans le petit nombre de cas observés et daus le choix des animaux examinés d'âge et de poids très différents.

Nous avons, dans nos recherches, essayé d'éliminer ces causes d'erreurs en étudiant un grand nombre de lapins dont le poids et les conditions d'alimentation étaient semblables à ceux des animaux utilisés pour l'expérimentation.

Nous avons examiné, de la sorte, l'aorte de 200 lapins dont le poids a varié de 2.000 à 4.000 grammes, mais dont la plupart pesaient 2.500 à 3.500 grammes. Sur ces 200 animaux, nous avons relevé 10 fois, c'est-à-dire dans la proportion de 5 °/o des lésions athéromateuses, d'intensité variée. Dans sept cas, l'athérome se présentait d'une façon très discrète, sous la forme de petits points blanchâtres, légèrement surélevés, de la grosseur d'une pointe d'épingle environ, siégeant au niveau de la crosse de l'aorte, au-dessus des valvules sigmoïdes ; le reste du vaisseau était intact. Dans trois cas seulement, les lésions étaient très accentuées, généralisées à la presque totalité de l'aorte ; elles se préseentaient sous la forme de placards

surélevés et indurés avec un certain degré de calcification ; en quelques points, on retrouvait de véritables formations anévrysmatiques : en somme, l'aspect macroscopique général était en tout comparable à ce que l'on observe dans l'athérome expérimental.

En résumé, l'athérome spontané, sans être exceptionnel chez le lapin, est cependant rare et plus encore si l'on n'envisage que les lésions nettement marquées. La préexistence possible de lésions de l'aorte, en raison de sa rareté, n'enlève donc rien à la valeur des résultats expérimentaux acquis touchant la reproduction des lésions athéromateuses chez cet animal.

Athérome expérimental et athérome spontané. Etude anatomo-pathologique de leurs rapports (45-52-79)

Les lésions de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané sont-elles identiques ? C'est là une question importante dont la solution permettrait d'interpréter bien des points obscurs dans l'étiologie et dans la pathogénie de ces lésions vasculaires ; si, au contraire, elles sont différentes, il est facile de comprendre que tout ce qui concerne l'athérome expérimental n'est plus, que de très loin, applicable à la pathologie humaine. Malgré des recherches déjà nombreuses, l'accord était loin d'être fait puisque si les uns admettaient l'homologie presque complète entre l'athérome humain et l'athérome expérimental, les autres voyaient dans ces lésions vasculaires deux lésions d'ordre varié.

Après avoir mis en évidence les raisons de ces divergences, dues surtout à ce qu'on a comparé ces lésions dans des espèces très éloignées (chez l'homme et le lapin par exemple), nous avons montré qu'il fallait envisager la question à un autre point de vue, et commencer par étudier *chez un même animal*, dans une même espèce, les deux ordres de lésions. C'est ainsi que nous avons passé en revue et comparé les manifestations macroscopiques et microscopiques de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané chez le lapin. Partant de cette base bien établie, il nous a été facile d'interpréter la genèse et la signification des altérations vasculaires dans des espèces animales dont la texture des tuniques de l'aorte se complique au fur et à mesure qu'on s'élève dans la série jusqu'à l'homme. Ces recherches, les premières faites suivant cette méthode, nous ont conduit à des résultats parfaitement établis, qui permettent d'affirmer l'*identité pour ainsi dire absolue entre l'athérome expérimental et l'athérome spontané.*

Quelle que soit la cause qui ait déterminé l'apparition de l'athérome, on est frappé de la ressemblance à peu près parfaite des lésions *macrosco-*

Planche V

Les lésions de l'Athérome expérimental et spontané

Fig. 1. — Structure normale de l'aorte du lapin. — Fibres élastiques de la mésartère de l'aorte colorées à l'orcéine de Unna.

Fig. 2. — Athérome spontané. — Plaque athéromateuse au début. — Phase du bouleversement des fibres élastiques.

Fig. 3. — Athérome expérimental. — Désintégration des fibres élastiques et formation de la plaque athéromateuse.

Fig. 4. — Athérome spontané. — Fragmentation des fibres élastiques; constitution de la plaque athéromateuse.

Fig. 5. — Athérome expérimental. — Calcification et chondrification de la mésartère. — Apparition d'une endartère de néoformation.

Fig. 6. — Ossification de la mésartère au centre d'une plaque athéromateuse.

Les Lésions de l'Athérome expérimental et spontané

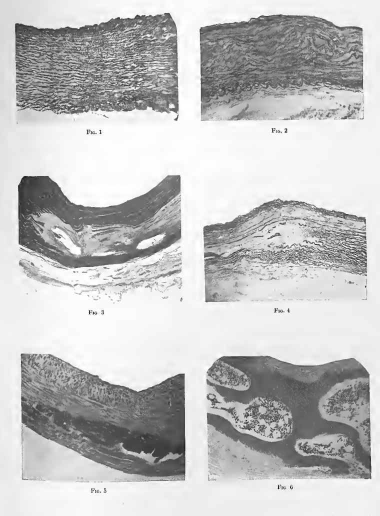


Fig. 1 — Fig. 2 — Fig 3 — Fig. 4 — Fig. 5 — Fig 6

Microphotographie.

piques. Dans tous les cas, on peut suivre tous les stades possibles de l'évolution de cette affection, depuis les petites plaques blanchâtres, arrondies, de la grosseur d'une pointe ou d'une tête d'épingle, saillantes et légèrement ombiliquées, jusqu'aux larges placards calcifiés et aux formations anévrysmales diverses. La seule particularité que nous ayons pu constater au point de vue macroscopique, c'est la rareté relative des lésions jeunes au cours de l'athérome expérimental.

Au point de vue *microscopique*, les lésions de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané sont également comparables entre elles. On est cependant frappé par la calcification précoce des zones dégénérées dans les faits d'ordre expérimental, tandis que l'imprégnation calcaire apparaît plus tardivement au cours de l'athérome spontané. Comme nous l'avons établi, on ne saurait voir dans ce processus de calcification plus précoce qu'un mode de réaction dont la rapidité et l'intensité sont en rapport direct avec le pouvoir athéromatisant plus ou moins énergique des agents employés. L'athérome expérimental évolue plus vite, et brûle pour ainsi dire les étapes ; c'est ce qui explique pourquoi on ne constate pas aussi nettement que dans le cas de lésions spontanées, celles beaucoup plus lentes, les premières phases de bouleversement et de désintégration des fibres élastiques *(Planche V, fig. 2)*. Il semble également que la lésion expérimentale débute plus souvent à la partie moyenne de la mésartère, l'athérome spontané se localisant plutôt au contact direct de l'endothélium. Mais ces distinctions n'ont qu'une valeur toute relative car les altérations vasculaires peuvent, dans les deux cas, occuper des sièges variés, absolument identiques. En somme, les différentes phases de désorganisation par lesquelles passe le vaisseau avant que la lésion soit entièrement constituée, sont *absolument identiques*. Dans les deux cas, on retrouve à l'origine : la désintégration des éléments musculaires, la perte de l'élasticité des fibres élastiques qui s'allongent, se fragmentent, puis la formation de plaques d'athérome semblables *(Planche V, fig. 3 et 4)*. L'imprégnation calcaire de la paroi moyenne de l'aorte, la transformation cartillagineuse de celle-ci, et même son ossification se rencontrent également *(Planche V, fig. 5 et 6)*. L'apparition d'une endartère de néoformation est commune aux deux sortes d'altération, de même que les lésions des vasa-vasorum (endartérite oblitérante) que nous avons mises en évidence dans l'un et l'autre cas.

Chez un même animal, les lésions de l'athérome expérimental et de l'athérome spontané sont donc identiques. Cette conclusion, basée sur les documents nombreux et parfaitement établies, est importante, à elle seule ; elle peut, de plus, grâce à d'autres recherches de pathologie comparée, être généralisée à l'homme. On ne saurait voir, en effet, de différence notable

entre l'athérome de l'animal et l'athérome humain ; la localisation primitive de ce dernier au niveau de la tunique interne n'est pas suffisante pour opposer les deux classes de lésion. En effet, tant au point de vue ontogénétique que philogénétique, l'endartère semble pouvoir être rattachée à la tunique moyenne dont elle ne serait qu'une émanation. Nous avons vu, d'autre part, se constituer chez le lapin, au niveau des plaques d'athérome, une véritable endartère, par clivage et dissociation des faisceaux de la tunique moyenne *(Planche V, fig. 5)*.

La pathogénie de l'athérome d'après l'étude de ses lésions expérimentales et spontanées (76)

Les conclusions de nos recherches peuvent se résumer ainsi.

L'athérome apparaît à son origine comme une mortification d'un territoire limité de la paroi aortique et indépendamment de tout phénomène inflammatoire.

On ne saurait, en aucune façon, considérer la plaque athéromateuse comme une dégénérescence secondaire survenue dans un ancien foyer d'artérite chronique. Nous croyons donc qu'il convient de différencier nettement l'athérome de l'artérite chronique et de l'artério-sclérose.

C'est seulement à une époque plus reculée dans l'évolution de la plaque athéromateuse que l'on voit survenir à la périphérie de la zone nécrosée une prolifération active des éléments connectivo-musculaires. Cette véritable réaction inflammatoire aboutit, au bout d'un certain temps, à la chondrification et même à l'ossification des parois du vaisseau.

Il est possible de rencontrer, à côté des lésions caractéristiques des différentes tuniques de l'aorte, des lésions importantes des vasa-vasorum qui cheminent dans les portions périphériques du vaisseau. Il s'agit d'un processus nettement inflammatoire (endartérite). dont l'aboutissant est l'oblitération complète de la lumière du vaisseau nourricier. Il est légitime de voir dans cette endartérite oblitérante des vasa-vasorum une des causes principales dans l'apparition des foyers de nécrobiose, dont le point de prédilection est la paroi interne de la mésartère, qui normalement se trouve être la portion la moins bien irriguée de la paroi artérielle.

C'est seulement pour l'interprétation de la pathogénie des lésions plus avancées du vaisseau, et en particulier des anévrismes athéromateux, qu'on doit faire entrer en ligne de compte le rôle de la pression artérielle. Son action ne saurait guère se faire sentir, en effet, qu'autant que la paroi de l'aorte est déjà affaiblie et rendue moins résistante par le fait des lésions profondes de ses éléments musculo-élastiques.

Pression artérielle et artério-sclérose. Etude de leurs rapports (70)

L'élévation permanente de la pression artérielle est considérée comme un symptôme sinon constant, du moins très fréquent de l'artério-sclérose. Nos recherches nous ont montré que, si répandue qu'elle soit, cette notion n'en est pas moins erronée.

En éliminant, dans un groupe de nombreux sujets artério-scléreux examinés, ceux dont la pression artérielle pouvait être pathologiquement modifiée par une lésion ou un trouble organique important, augmentée (néphrite rétention chlorurée, diabète, etc...) ou diminuée (tuberculose, néoplasies, etc...) et, ne conservant que ceux dont le cœur se trouvait en état de fonctionnement normal, nous avons constaté une *pression normale ou inférieure à la normale dans 55 % des cas environ.*

Réunissant à nos recherches celles d'autres auteurs nous avons montré que la statistique totale donne environ 50 % de pressions normales ou inférieures à la normale dans l'artério-sclérose.

Chez les insuffisants thyroïdiens, il existe, ainsi que nous l'avons établi de l'hypotension artérielle ; or fréquemment aussi chez eux on constate des lésions de sclérose et d'athérome, même dans les vingt premières années de la vie.

Ces faits cliniques, joints aux résultats de nos recherches expérimentales nous ont permis de conclure que l'on doit, dans cette question de l'artério-sclérose dissocier les deux facteurs : *lésion vasculaire* et *hypertension artérielle*, cette dernière n'étant pas plus la cause nécessaire de l'altération des vaisseaux qu'elle n'est un symptôme toujours présent et caractéristique de la sclérose vasculaire.

Action sur les vaisseaux de l'adrénaline employée simultanément avec les vaso-dilatateurs iodés (35)

Dès les premières recherches de M. Josué, nous avions eu l'idée de rechercher si l'action athéromatisante de l'adrénaline est liée aux phénomènes constricteurs prolongés et si ces deux effets peuvent être dissociés, en combinant l'intervention de l'adrénaline avec celle des vaso-dilatateurs iodés, iodipin et iodothyrine. Les lapins qui reçurent des injections d'adrénaline seule présentèrent *tous* des lésions marquées de l'aorte *(fig. 27)*. Les animaux qui, en plus de ces mêmes doses d'adrénaline, dans le même temps, reçurent des injections d'iodipin, présentaient tous des lésions athéromateuses également très manifestes *(fig. 28)*.

Bien loin d'avoir empêché ou seulement entravé l'action athéromatisante de l'adrénaline, les composés iodés ont bien plutôt favorisé cette action comme le prouve l'examen macroscopique des vaisseaux des deux catégories d'animaux (*fig. 27 et 28*). L'étude microscopique montre qu'entre



Fig. 27. — *Athérome expérimental. Adrénaline.*
A, anévrysme; *B*, *C*, *D*, plaques d'athérome.

elles n'existe aucune différence appréciable car on y retrouve les mêmes processus destructifs, la même localisation de ceux-ci dans la tunique moyenne.

D'autre part, deux lapins, ayant reçu d'égales quantités d'adrénaline dans le même temps et simultanément des injections d'iodothyrine, n'ont présenté aucune lésion d'athérome, ni macroscopique, ni microscopique.

Ces résultats expérimentaux intéressants nous ont permis, joints à d'autres faits, de discuter le rôle joué par les composés iodés en thérapeutique humaine.

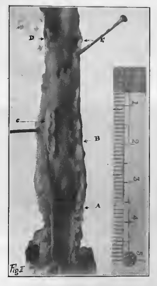


Fig 28. — *Athérome expérimental. Adrénaline et iode associées.*
A, B, etc., plaques d'athérome et anévrysmes athéromateux.

Le rôle de l'élévation de la pression artérielle dans l'étiologie de l'athérome (75)

Réunissant dans ce travail les résultats de nos recherches cliniques et expérimentales, nous avons discuté le rôle joué par l'élévation de la pression artérielle dans l'étiologie de l'athérome. Nous ne pouvons résumer tous les points intéressants de cette étude, et n'en signalerons que les conclusions les plus importantes.

Des substances à propriétés opposées à celles de l'adrénaline, hypotensives, sont incapables d'empêcher la production de lésions athéromateuses ; c'est la conclusion qui ressort des recherches d'un certain nombre d'auteurs et des nôtres. Nous avons montré que les iodures, l'iodipin, la trinitrine, les extraits hypotensifs ovarien, de corps jaune, de thymus, n'entravent en rien l'action habituelle de l'adrénaline. Cependant, nous avons fait remarquer combien il est difficile de compenser exactement par une substance hypotensive l'action hypertensive de l'adrénaline ; que, de plus ces élévations et abaissements brusques, ces sautes de pression, peuvent être autant sinon plus nuisibles pour la paroi artérielle. Ces objections font que ces expériences n'ont pas, à elles seules, une valeur suffisante pour ébranler la théorie mécanique.

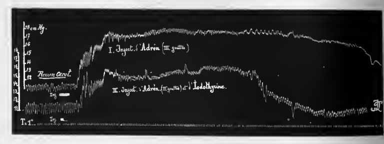


Fig. 29. — Modifications de la pression artérielle sous l'influence d'une injection d'*adrénaline* (I) et d'une injection d'*adrénaline* et d'*iodothyrine* associées (II) ; l'iodothyrine n'entrave pas l'action hypertensive de l'adrénaline.

L'élévation de la pression artérielle n'est pas la condition nécessaire pour qu'il y ait athérome aortique, car des substances capables d'abaisser la tension ou incapables de la modifier aux doses injectées, peuvent produire cette lésion vasculaire. Nos recherches ont en particulier prouvé, fait important, que le chlorure de baryum entraine des lésions très marquées d'athérome sans qu'il y ait avec de pareilles doses aucune modification de la pression sanguine.

L'absence de toute lésion, macroscopique et microscopique, de l'aorte peut s'observer malgré une élévation expérimentale, permanente de la pression ; c'est ce que nous avons constaté chez des animaux longuement intoxiqués par l'adrénaline et par l'extrait d'hypophyse (pressions de *13* à *16 cm 8*, la pression *normale* du lapin oscillant entre 10 et 12 cm). Des lapins, rece-

vant des injections d'adrénaline et d'iodothyrine associées, n'ont pas présenté d'athérome, leurs témoins (intoxiqués par l'adrénaline seule en même quantité) étant au contraire très athéromateux. Or, aux doses employées, l'iodothyrine *laisse subsister entier* l'effet hypertensif de l'adrénaline ; à doses quatre fois plus fortes, cet effet est encore très manifeste *(fig. 29)*. L'iodothyrine semble donc avoir annihilé l'action athéromatisante de l'adrénaline tout en laissant persister son action hypertensive.

Les données fournies par la clinique prouvent enfin qu'il n'existe pas toujours de rapport entre l'hypertension artérielle et les lésions vasculaires.

Si l'on ne doit pas généraliser, et affirmer que l'hypertension artérielle est incapable de produire des lésions vasculaires, on doit conclure de nos recherches que l'*élévation de la pression sanguine n'entraîne pas nécessairement l'athérome*. Son rôle n'est, d'ailleurs, nullement négligeable, et nous avons montré que cette hypertension intervient manifestement à titre d'*action adjuvante secondaire*, dans la dilacération, la rupture des fibres élastiques, la dilatation de la paroi du vaisseau. L'adrénaline, comme les autres « athéromatisants », n'intervient pas, selon nous, surtout par cette propriété hypertensive, mais bien plutôt par une action toxique sur la paroi vasculaire ; cette action n'est d'ailleurs pas spécifique puisqu'elle aboutit à la formation d'une lésion athéromateuse *banale* ; dans une même espèce animale, en effet, nous avons établi l'identité de l'athérome spontané et de l'athérome expérimental.

Les composés iodés jouissent-ils de propriétés anti-athéromatisantes (56)

L'association, à l'adrénaline, de composés iodés, iodures, iodipin etc..., n'entrave pas la production de l'athérome et semble même augmenter l'intensité des lésions ; c'est ce qui ressort de nos recherches et de celles d'autres auteurs. Bien plus, on a pu produire l'athérome par injections répétées d'iodures. Ces résultats expérimentaux semblent enlever aux composés iodés toute propriété anti-athéromatisante. Cependant il ne faut pas exagérer l'importance de ces conclusions car les doses très élevées, toxiques, employées chez l'animal sont bien différentes des doses médicamenteuses prescrites en thérapeutique. Nous avons établi, en effet, que dans de pareilles conditions les iodures produisent chez l'animal des troubles importants de la pression sanguine qui, par leur répétition et par la toxicité propre du médicament, sont plus capables de favoriser que d'entraver l'action athéromatisante de l'adrénaline.

Les iodures d'ailleurs, ne paraissent avoir qu'une faible action sur l'appa-

reil circulatoire, aux doses utilisées chez l'homme, car nous n'avons jamais constaté après leur emploi de modification manifeste de la pression sanguine. De plus, leurs effets physiologiques sont encore imparfaitement élucidés car si l'on réunit à ce sujet les documents principaux on voit que pour beaucoup, l'iode et les iodiques sont des *hypertoniques* : c'est un fait que nous avons également constaté.

Il résulte de ces recherches que les composés iodés ne semblent pas posséder, comme anti-athéromatisants, l'importance qu'on leur accorde trop souvent. Certains d'entre eux paraissent cependant, à ce point de vue, plus actifs, en particulier l'iodothyrine ; nous avons, en effet, constaté l'absence de lésions athéromateuses, chez des lapins, injectés avec l'adrénaline et l'iodothyrine associées. Mais ce sont là des faits qui, pour autoriser à conclure, nécessitent de nouvelles expériences.

IV

APPAREIL RESPIRATOIRE

PATHOLOGIE — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Recherches cliniques et anatomo-pathologiques sur les sarcomes primitifs du poumon (24-30-94).

Les sarcomes primitifs du poumon sont des tumeurs assez rares, puisque on n'en peut guère réunir plus de 21 observations. Dans les trois cas que nous avons observés, il s'agissait de *sarcomes à cellules rondes*, deux fois localisés au poumon gauche, une fois à droite. Au point de vue *étiologique*, nous avons insisté sur le rôle important que peuvent jouer les poussières inhalées d'une façon continue ; en effet, de ces trois malades, deux travaillaient dans une mine, un autre dans une filature où il respirait journellement une fine poussière provenant des fils de chanvre et de lin, et des vapeurs dégagées de produits chimiques.

Au point de vue *symptomatologique*, ces cancers n'ont rien de caractéristique et leur généralisation peut se faire non seulement aux organes voisins, au péricarde, aux plèvres, à la paroi thoracique, mais encore à des organes plus éloigaés, au foie etc... Ce qu'il y a de plus intéressant à retenir c'est la *formule cytologique* spéciale présentée, dans les trois cas, par l'épanchement pleural secondaire à ces tumeurs. Nous avons étudié particulièrement les caractères de cet épanchement ; si la présence des globules rouges en notable quantité est capable de faire penser à son origine néoplasique, la numération des lymphocytes et polynucléaires n'a rien de particulier ; par contre, la présence de placards formés de cellules rondes agminées ayant tous les caractères de cellules sarcomateuses, est beaucoup plus importante pour le diagnostic. On peut également rencontrer de grosses cellules d'un diamètre quatre ou cinq fois supérieur aux précédentes,

vacuolaires, qui paraissent elles aussi assez caractéristiques d'épanchements néoplasiques car nous les avons retrouvées dans le cas de tumeurs médiastinales. L'examen du sang ne semble avoir aucune valeur diagnostique ; une fois il y avait leucocytose très marquée avec polynucléose, et deux fois éosinophilie notable (7 °/₀ et 4,5 °/₀).

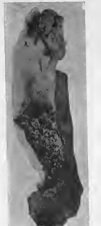


Fig. 30. — *Sarcome primitif du poumon.*
Coupe sagittale du poumon. (Le bloc néoplasique du sommet est nettement distinct du parenchyme pulmonaire normal.)

Chez ces trois malades, le *diagnostic* de tumeur sarcomateuse du poumon a pu être posé pendant la vie, grâce à l'association des recherches cliniques et de laboratoire, sur l'emploi et l'utilité desquelles nous avons insisté dans une étude particulière.

De l'utilité des nouveaux procédés d'exploration clinique pour le diagnostic des tumeurs du poumon (30)

Les différents symptômes des tumeurs primitives du poumon n'ont en général, rien de caractéristique, au début de leur évolution tout au moins. Il en était ainsi dans les trois cas que nous avons observés et on comprend que le diagnostic présente alors de réelles difficultés ; aussi, est-il nécessaire de recourir à l'emploi de certains procédés d'exploration que nous avons étudiés et appliqués avec succès chez ces trois malades.

L'examen des crachats s'impose tout d'abord ; on constate la présence de cellules, de petites masses cancéreuses que l'on peut bien mettre en évidence par certains artifices de coloration. La *cytologie* de l'épanchement pleural, qui existe presque toujours, montre souvent de grands placards de cellules rondes, agminées, dans le cas de sarcome et de grosses cellules vacuolaires ; cependant si dans les trois cas de néoplasme primitif du poumon que nous avons observés, tels étaient les caractères cytologiques du liquide pleural, cet examen peut être négatif. On recourera alors à l'*étude du sang* (leucocytose légère), et plutôt à la *radiographie* et à la radioscopie *(fig. 32)*, méthodes capables de rendre d'importants services. L'étude des mouvements respiratoires par la méthode de *stétographie bilatérale* nous a confirmé la diminution considérable de l'amplitude respiratoire d'un

côté, preuve en faveur d'une lésion massive et générale d'un poumon. On peut, également, par la méthode graphique, arriver quelquefois à enregistrer les pulsations cardiaques en arrière, au niveau de la pointe de l'omoplate, et deux fois nous avons pu conclure ainsi par les caractères particuliers des tracés, à l'existence d'une tumeur solide transmettant les battements du cœur à travers la cavité thoracique.



Fig 31. — *Sarcome primitif du poumon.*
Coupe du poumon. (On distingue nettement au sommet la masse cancéreuse. Sur le péricarde, quelques nodules cancéreux.)

Ces diverses méthodes que nous avons utilisées réunies, nous ont permis d'arriver au diagnostic exact chez cinq malades observés, trois atteints de tumeur primitive du poumon et deux de néoplasme du médiastin. Si chacune de ces explorations n'a, en elle-même, qu'une valeur très relative, par contre leur association, par *l'ensemble des résultats obtenus, équivaut à une certitude.*

Deux cas de sarcome primitif du médiastin (41-53)

Nous avons observé deux malades atteints de tumeur primitive du médiastin. La symptomatologie et les méthodes de diagnostic sur les-

quelles nous avons précédemment insisté nous ont permis, dans les deux cas, de poser le diagnostic de sarcome primitif; l'autopsie confirma ces conclusions cliniques en montrant qu'il s'agissait, en effet, de lymphosarcomes, tumeurs assez rares, et qui s'étaient généralisées aux poumons, comprimant l'œsophage, la trachée, les pneumogastriques.



Fig. 32. — *Radiographie du thorax dans un cas de tumeur du poumon.*
On distingue nettement l'omoplate et les côtes du côté droit, tandis que tout le côté gauche du thorax est occupé par une ombre correspondant à l'emplacement de la tumeur.

Complications pulmonaires et pleurales des corps étrangers des bronches, latents ou méconnus (13)

L'étude de la pénétration dans les voies aériennes des corps étrangers solides relève aujourd'hui surtout de la chirurgie. Mais, dans certains cas, soit à l'insu du sujet, soit par le fait d'un état pathologique antérieur, un corps quelconque peut pénétrer dans les voies aériennes; une affection pulmonaire, que l'on croit banale, s'établit et la cause première n'est révélée qu'à l'autopsie. C'est cette seconde partie de la question, essentiellement médicale et anatomo-pathologique, que nous avons étudiée en nous basant sur quatre faits dans lesquels des corps étrangers des bronches latents, méconnus, ont produit des complications pulmonaires et pleurales plus ou moins graves.

Pour qu'un corps étranger des bronches soit *latent*, il faut certaines circonstances, physiologiques (enfants, sommeil, etc.) ou plus souvent pathologiques (diminution de conscience, coma, crises nerveuses, etc.) telles

que les symptomes hebituels de sa pénétration passent ineperçues. Après être resté plus ou moins mobile pendnnt un certain temps, le corps étranger se fixe, le plus fréquemment dans les bronches; il peut ultérieurement reprendre se mobilité mais son enclavement est assez précoce grâce aux lésions de voisinege qui concourent à sa fixation. Il n'existe que quelques cas rares dens lesquels le corps étranger n'a produit aucune réaction; tout au plus peut-elle ne consister, comme dans une de nos observations, qu'en inflammation et ulcération locales. Le plus souvent, il se produit des complications qui paraissent benales perce qu'elles évoluent avec la symptomatologie d'effections pulmonaires variées : le corps étranger est alors *méconnu* et constitue une trouvaille d'autopsie.

Ces complications peuvent être *locales :* dans nos observations, nous evons rencontré les différents stades de l'inflammation, depuis le simple bourgeonnement de la muqueuse avec ulcération, jusqu'eux abcès avec formation d'une véritable caverne. Meis elles sont également *générales;* le corps étranger peut produire des lésions mécaniques, emphysème et dilatation bronchique (chez deux de nos malades), evec abcès des bronchioles, pneumonie scléreuse; nous avons observé une fois la pleurésie purulente une autre fois la gangrène d'une portion du parenchyme pulmoneire. Il est encore d'autres complications que nous avons passées en revue, pneumothorax, etc., et qui, toutes, peuvent être confondues evec des lésions baneles de l'appereil respiratoire. Dans aucun des quatre cas que nous avons rapportés, le diagnostic étiologique exact ne fut posé. C'est cette impossibilité de dépister la présence du corps étranger qui assombrit encore le pronostic des complications si graves qu'il peut entreiner.

Nous avons terminé cette étude en cherchant à dégager les signes particuliers capables de mettre sur le voie du diagnostic, car le diagnostic exect seul peut permettre une intervention capable encore d'améliorer, sinon de guérir le malede.

Thromboses du plexus de Santorini et embolies pulmonaires (5)

Chez deux malades eyent succombé brusquement, nous avons constaté la présence d'embolies nombreuses, volumineuses, siégeant dens les artères et ertérioles pulmonaires ; en recherchant l'origine de ces embolies, causes de lésions importantes du poumon et de la mort subite, nous avons découvert dans le plexus pubo-vésical de Sentorini de nombreuses veines thrombosées, avec caillots fibrineux adhérents stratifiés ; il n'existait aucune lésion de la surface interne de ces veines.

Les lésions phlébitiques des réseaux veineux du petit bassin ne sont pas

signalées en dehors des cas de suppurations locales, ou d'infections septiques générales. Chez ces deux malades, rien n'a pu faire penser à de telles lésions ; elles n'ont pas eu d'existence clinique et rien ne nous a permis d'en élucider la pathogénie.

Abcès cérébral et rachidien, méningite purulente, au cours d'une broncho-pneumonie (6)

Au cours d'une broncho-pneumonie, nous avons vu se manifester les principaux symptômes d'une méningite purulente, rapidement mortelle. L'autopsie montra, à côté de lésions banales de broncho-pneumonie, l'existence d'un volumineux abcès vertébral, n'ayant entraîné, dans son voisinage, aucune réaction médullaire ni rachidienne, d'un autre abcès situé dans l'hémisphère cérébral gauche, avec méningite de la base. Les crachats du malade, le pus des abcès cérébral et rachidien, de l'exsudat méningé, contenaient un même diplocoque, présentant les caractères du pneumocoque. Ces manifestations purulentes nous ont semblé devoir être considérées comme des complications d'une *infection générale*, à prédominance broncho-pulmonaire, véritable septicémie ayant produit d'autant plus facilement des métastases, qu'il existait également quelques végétations endocarditiques récentes développées sur d'anciennes lésions des sigmoïdes aortiques.

V

SYSTÈME NERVEUX

Etudes sur la physiologie et la pathologie du liquide céphalo-rachidien

Mesure de la pression du liquide céphalo-rachidien chez l'homme. Appareils et technique (92)

Peu de recherches ont été faites sur la pression du liquide céphalo-rachidien, ce fait tenant à ce que les rares appareils utilisés jusqu'alors présentent de nombreux inconvénients ; d'autre part, c'est un procédé très peu exact que d'apprécier, au cours de la ponction lombaire, la pression de ce liquide par les caractères de l'écoulement du premier jet à travers l'orifice de sortie de l'aiguille.

Nous avons utilisé un appareil très simple *(fig. 33)*, essentiellement constitué par un manomètre en U, à double branche, et préalablement rempli d'une solution de NaCl à 9/1000 ; cet appareil est plus maniable et, laissant perdre moins de liquide, fournit des renseignements plus exacts que les autres. A ce manomètre à eau est adjoint un manomètre à mercure également à double branche ; par le simple jeu d'un robinet à double voie *(a)* il est possible de mettre le liquide céphalo-rachidien en rapport avec l'un ou l'autre de ces manomètres et ainsi d'en mesurer la pression en données comparables, toujours identiques (centimètres Hg ou centimètres H^2O). Enfin, un robinet *(c)* placé sur le tube de caoutchouc reliant l'aiguille de ponction (fin trocart spécial à robinet *T*) au manomètre permet, tout en laissant s'écouler une certaine quantité de liquide céphalo-rachidien, de mesurer à tout instant la pression.

Cet appareil, facilement maniable, est utile à divers points de vue : pour le *diagnostic*, car il permet de déterminer si la pression est anormale et par là même fait songer immédiatement à l'existence d'un processus patholo-

gique ; il permet d'éviter les *accidents* de décompression brusque au cours de la ponction lombaire car, en ayant continuellement sous les yeux le chiffre de la pression céphalo-rachidienne, tout en soustrayant une certaine quantité de liquide, il est possible, *à coup sûr*, de n'en retirer que la quantité juste suffisante pour ramener au chiffre voulu le taux de la pression. Enfin l'établissement d'une *courbe* de la pression céphalo-rachidienne chez un même malade, montre si cette pression tend à redevenir normale, et par là même si l'affection évolue vers la guérison ; au cours des méningites (cérébro-spinales en particulier), ces mensurations répétées nous ont ainsi fourni sur le *pronostic* de la maladie d'utiles renseignements.

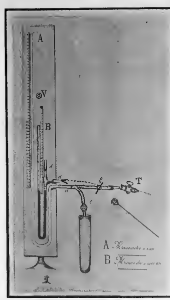


Fig. 33. — Appareil pour la mesure de la pression du liquide céphalo-rachidien chez l'homme.

La pression du liquide céphalo-rachidien chez l'homme, à l'état normal et pathologique (99)

Nos recherches, faites chez un grand nombre de sujets atteints d'affections diverses, du système nerveux en particulier, à l'aide d'un même appareil et dans des conditions d'exploration identiques, nous ont permis de mettre en évidence quelques faits intéressants.

La pression céphalo-rachidienne *normale* oscille de quelques centimètres à 10, 15 centimètres d'eau au plus (au-dessous ou égale à 1 cm.

de Hg) ; dans aucun cas (sur 100 environ) nous n'avons trouvé de pression égale à 0, et, une pression supérieure à 20 cm. d'eau étant habituellement accompagnée de symptômes nerveux semble devoir être considérée comme anormale.

La pression céphalo-rachidienne subit des *variations physiologiques* que nous avons étudiées, grâce à la méthode graphique. Ce sont des *oscillations respiratoires*, abaissement inspiratoire, élévation expiratoire, pouvant atteindre jusqu'à 10 et 15 cm. d'eau par inspiration et expiration forcées ; des *oscillations cardiaques*, en rapport direct avec la rapidité du cœur ; enfin, sous l'influence de facteurs physiologiques divers (toux, mouvement, travail cérébral, etc.), il peut se produire des variations très nettes de cette pression.

Les *modifications pathologiques* sont les plus importantes et consistent en une élévation plus ou moins considérable de la tension. Nous avons ainsi pratiqué un grand nombre de mensurations au cours d'affections diverses, du système nerveux en particulier. Dans la plupart de celles-ci la pression céphalo-rachidienne subit des variations ; le plus souvent nettes mais peu marquées (20 à 30 cm.) au cours de la paralysie générale, de la syphilis, de la myélite, du méningisme ; par contre très accentuées dans les méningites tuberculeuses, et surtout cérébro-spinales, les néoplasies cérébrales, les hémorragies, le ramollissement cérébral. On peut constater ainsi des chiffres de 50, 60, 70 et même 80 cm. d'eau. Chez les épileptiques après la crise, chez les urémiques, chez les éclamptiques, la pression peut être également élevée.

Ces variations très importantes dans la pression normale du liquide céphalo-rachidien sont capables d'entraîner des manifestations pathologiques variées, qui disparaissent lorsque la tension revient à un chiffre normal, sous l'influence de la décompression par ponction lombaire.

Hypertension céphalo-rachidienne et pression artérielle (90)

Au cours d'affections diverses du système nerveux central et surtout des méningites cérébrales et cérébro-spinales séreuses et purulentes, on peut constater une élévation considérable de la pression du liquide céphalo-rachidien. En même temps qu'elle, et en dehors de conditions capables de modifier par elles-mêmes le chiffre normal de la pression artérielle, existe dans la plupart des cas une *élévation manifeste* de celle-ci. Si, dans ces conditions, par soustraction de liquide céphalo-rachidien on ramène à son chiffre normal la pression de celui-ci, on voit également la pression artérielle élevée à 20, 22, 24 cm. de mercure, reprendre sa valeur normale.

C'est la preuve que l'*hypertension céphalo-rachidienne est capable d'entraîner*, dans certains cas, *une élévation de la pression sanguine, pouvant s'atténuer ou disparaître lorsque la pression céphalo-rachidienne s'abaisse et redevient normale*. Le pouls, ralenti, s'accélère après la ponction et reprend lui aussi son rythme habituel.

L'élévation de la pression artérielle a semblé dans plusieurs cas directement en rapport avec le degré d'hypertension céphalo-rachidienne.

L'abaissement de la pression sanguine, après la soustraction d'une quantité de liquide suffisante, persiste un temps plus ou moins long, d'autant plus court que le liquide céphalo-rachidien se reproduit plus rapidement et par là même qu'augmente à nouveau sa pression. Ce fait est particulièrement mis en évidence dans les cas de méningite cérébro-spinale : chez un même individu, en effet, des ponctions répétées à plusieurs jours d'intervalle, chaque fois que la pression artérielle s'est élevée à nouveau, montrent que l'hypertension céphalo-rachidienne s'est également rétablie. Lorsque l'affection tend vers la guérison et que la pression du liquide céphalo-rachidien diminue, la pression artérielle elle-même se rapproche de la normale.

Lorsque la pression du liquide céphalo-rachidien est forte, les oscillations cardiaques de ce liquide, habituellement visibles dans le tube manométrique, sont peu marquées ; elles reparaissent amples après la soustraction du liquide.

Nous avons montré que ces faits étaient d'accord avec les résultats que l'expérimentation a fournis à divers auteurs, à nous-même, et semblaient reconnaitre une pathogénie identique (excitation des centres vaso-moteurs, etc.).

Effets de l'augmentation expérimentale de la pression céphalo-rachidienne chez l'animal (116)

Nous avons, chez l'animal, chez le lapin en particulier, en suivant une technique particulière, injecté dans la cavité céphalo-rachidienne soit de l'air, soit une solution de NaCl à 9/1000, maintenue à une température déterminée. L'injection était poussée par un fin trocart pénétrant entre les corps vertébraux des dernières lombaires, procédé ne produisant qu'un faible traumatisme pour l'animal.

Par cette augmentation expérimentale de la pression céphalo-rachidienne, nous avons pu reproduire une série de manifestations observées chez l'homme dans les cas d'hypertension du liquide céphalo-rachidien. On peut voir apparaitre ainsi des convulsions, puis la résolution muscu-

laire, la somnolence, des vomissements, un véritable coma, la mort si l'hypertension persiste ou la disparition des accidents si on cesse la compression. Le nystagmus, la saillie des globes oculaires, des troubles pupillaires, peuvent également être constatés. Nous avons étudié particulièrement les effets qu'exerce cette hypertension céphalo-rachidienne sur la *respiration* et la *circulation*

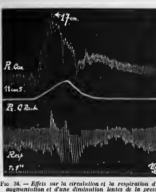


Fig. 34. — *Effets sur la circulation et la respiration d'une augmentation et d'une diminution lentes de la pression céphalo-rachidienne.* (Élevation de la pression artérielle et ralentissement respiratoire.)

Le rythme respiratoire, après une accélération passagère se ralentit notablement (*fig. 34*); ce ralentissement qui coïncide avec l'augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires peut être très accentué, la pause respiratoire devient ainsi très longue (*fig. 35*) particulièrement dans les cas de compression brusque. Lorsque la décompression est faite, le rythme normal se rétablit.

Sous l'influence de l'augmentation lente et progressive de la pression céphalo-rachidienne, se produit une *élévation notable de la pression sanguine* atteignant 3, 4, et même 6 et 7 cm. de mercure (*fig. 34*). Cette hypertension artérielle s'accompagne d'un *ralentissement très considé-*

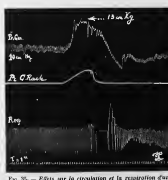


Fig. 35. — *Effets sur la circulation et la respiration d'une augmentation et d'une diminution brusques de la pression céphalo-rachidienne.* (Hypertension puis hypotension artérielle, arrêt respiratoire.)

rable des battements du cœur (fig. 36). Lorsque la décompression est faite *lentement*, la pression sanguine regagne progressivement son chiffre de départ ; si elle est faite *brusquement*, il se produit une chute de la tension sanguine au-dessous de son chiffre de départ, normal *(fig. 34 et 35)*; dans certains cas, cette hypotension s'accentue, les pulsations cardiaques s'accélèrent et l'animal succombe. Il semble que l'on puisse rapprocher ce fait expérimental, mort de l'animal par décompression céphalo-rachidienne brusque, des accidents quelquefois mortels observés à la suite de la ponction lombaire chez l'homme.

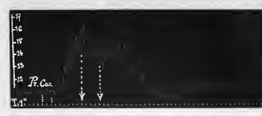


Fig. 36. — *L'élévation de pression et le ralentissement cardiaque consécutifs à l'hypertension céphalo-rachidienne.*
La pression artérielle s'élève de 11 à 18 cm ; le pouls de 180 tombe à 75 pulsations à la minute.

Ces différents faits expérimentaux constituent une intéressante confirmation des données cliniques, et prouvent avec elles le rôle important que peuvent jouer, en pathologie, les modifications survenues dans la pression normale du liquide céphalo-rachidien.

Le rôle des modifications de pression du liquide céphalo-rachidien dans la symptomatologie de diverses affections (116)

Les recherches cliniques et expérimentales que nous avons poursuivies nous ont montré que, sans exagérer le rôle de l'hypertension céphalo-rachidienne, on doit reconnaître qu'il est considérable et intervient dans la pathogénie de bon nombre de symptômes de diverses affections du système nerveux. Nous avons réuni, en une étude générale assez longue, les principaux faits acquis à ce sujet, et ceux que nous avons pu mettre en évidence.

La mesure de la pression du liquide céphalo-rachidien, montre que celle-ci peut subir, au cours d'affections diverses, des modifications importantes caractérisées par une augmentation plus ou moins marquée de sa valeur normale.

On peut ainsi déceler un rapport entre diverses manifestations pathologiques et une hypertension céphalo-rachidienne variable dans son degré, pouvant atteindre des chiffres très élevés. La disparition de ces manifestations se produisant en même temps qu'on ramène à un chiffre normal la pression céphalo-rachidienne (ponction lombaire), fournit la preuve que celles-ci se trouvaient bien sous la dépendance de l'hypertension préexistante. Enfin, il est possible de donner une nouvelle confirmation de ces faits en produisant chez l'animal, par élévation expérimentale de la pression, les différents symptômes observés dans ces conditions chez l'homme.

Ces symptômes que nous avons successivement étudiés peuvent être ainsi divisés :

Symptômes généraux et neuro-moteurs, céphalée, torpeur cérébrale, somnolence, obnubilation psychique, convulsions généralisées et même localisées, vertige.

Symptômes sensoriels, troubles auditifs, hypoacousie, surdité, bruits subjectifs ; troubles de l'olfaction et de la gustation ; troubles visuels, diminution de l'acuité, diplopie, amaurose, troubles pupillaires, nystagmus.

Symptômes digestifs, vomissements, état nauséeux.

Symptômes respiratoires, troubles du rythme dans sa rapidité et sa régularité ; respiration irrégulière et périodique.

Symptômes circulatoires, hypertension artérielle, ralentissement du cœur.

Ces diverses manifestations peuvent se rencontrer, isolées, ou plusieurs, associées constituant une sorte de *syndrome d'hypertension céphalo-rachidienne*.

Ces modifications de la pression du liquide céphalo-rachidien sont capables d'intervenir dans la symptomatologie d'un grand nombre d'affections, et peuvent ainsi provoquer des troubles graves. Les réactions cardio-vasculaires qu'elles entraînent prouvent que le mécanisme régulateur des circulations sanguine et cépalo-rachidienne joue, pour la protection et le fonctionnement normal du cerveau et de la moelle, un rôle de première importance.

Dans la plupart de ces cas, la ponction lombaire, agissant par décompression, constitue un procédé thérapeutique capable de produire des résultats souvent remarquables.

Recherches cliniques et expérimentales sur les réflexes tendineux

Nous avons poursuivi sur les réflexes tendineux, et en particulier sur le *temps perdu* du réflexe rotulien, une série de recherches cliniques et expérimentales. Après avoir fixé, à l'aide d'une technique spéciale, la valeur de ce temps chez l'homme et chez l'animal à l'état normal, nous en avons recherché les variations au cours d'états physiologiques et pathologiques divers ; la production, chez l'animal, de lésions variées du système nerveux central nous a permis d'entraîner des modifications intéressantes de cette période de latence du réflexe.

Ces différentes recherches mettent en évidence un certain nombre de faits nouveaux, concernant non seulement la question générale des réflexes tendineux, mais aussi la physiologie pathologique et le diagnostic de plusieurs lésions du cerveau et de la moelle.

Le temps perdu du réflexe rotulien à l'état normal. Appareils et technique (101)

Les données que l'on possède sur le temps perdu du réflexe rotulien sont discordantes puisque la valeur de ce temps oscille, suivant les auteurs, entre 30 millièmes de seconde et 18 centièmes de seconde ! On l'évalue en général à 50 millièmes de seconde, chiffre établi par Brissaud avec une méthode plus rigoureuse que celles utilisées dans les autres recherches.

La *technique* que nous avons adoptée se rapproche de celle de cet auteur, mais grâce à divers perfectionnements permet d'éviter des causes d'erreur et de retard dans la transmission des excitations et réactions ; elle est applicable non seulement à l'homme mais encore à l'animal. Nous avons utilisé, en dehors d'un cylindre enregistreur à vitesse très rapide, un marteau, construit spécialement pour ces recherches, donnant électriquement le moment précis du choc. Monté sur un léger bâti qui peut s'appliquer sur la jambe (ou être fixé sur un support, pour l'animal), ce marteau est projeté contre le tendon rotulien avec une force variable indiquée par la graduation du cadran devant lequel il se meut. Il est en rapport avec un signal électro-magnétique de Desprez inscrivant ce choc sur le cylindre. La contraction musculaire est enregistrée au moyen d'un myographe direct chez l'homme, et d'un myographe à transmission directement en rapport avec la patte chez l'animal. Le temps est indiqué par un diapason électrique donnant 200 vibrations à la seconde *(planche VI, fig. 1)*. Les résultats que nous avons obtenus, avec un même appareil et dans des conditions identiques d'exploration, sont donc comparables entre eux.

Les mesures pratiquées chez l'homme sain, nous ont fourni comme chiffre moyen du temps perdu *40 à 45 millièmes de seconde* (étant faite la correction du temps nécessaire à la transmission de la contraction musculaire par l'intermédiaire du myographe et du tube de caoutchouc). Mais, à l'état normal, ce chiffre même peut subir des variations importantes en rapport avec l'attention du sujet (détournée en faisant lire à haute voix), avec la répétition fréquente des percussions du tendon, avec la fatigue ; ces variations sont moins notables dans le cas d'intensités diverses des percussions du tendon *(Planche VI, fig. 2)*.

Chez les animaux, les chiffres sont un peu différents ; chez le chien, le temps perdu oscille entre *30 et 40 millièmes de seconde ;* chez le lapin entre *25 et 30 millièmes de seconde*, (de 27 à 30 surtout). La valeur de ce temps peut également subir, comme chez l'homme, des variations physiologiques plus ou moins nettes.

Le temps perdu du réflexe rotulien dans diverses affections du système nerveux central (109)

C'est au cours d'affections diverses de l'axe encéphalo-médullaire que les modifications les plus importantes peuvent se produire dans la durée de la période latente du réflexe rotulien.

Comme Brissaud, nous avons constaté que chez les *hémiplégiques* le temps réflexe du côté paralysé et contracturé est plus court que du côté normal. La différence peut atteindre de 3 à 10 millièmes de seconde. Il n'y a pas nécessairement de rapport entre la brusquerie, l'amplitude, l'intensité du réflexe d'une part, et le raccourcissement plus ou moins considérable du temps perdu d'autre part. Il peut exister, du côté sain, par rapport au temps normal, une légère diminution de la période latente du réflexe, fait qui prouve encore que *le côté sain des hémiplégiques n'est pas tout à fait sain.*

Dans la *sclérose-pyramidale*, d'une façon générale, il existe une diminution du temps perdu du réflexe dont la valeur n'est plus que de 30 millièmes de seconde environ (*Planche VI, fig. 4*).

Chez des malades atteints de *myélite aiguë*, les réflexes très affaiblis présentaient un allongement considérable de la période de latence, qui atteignait jusqu'à 60 et 65 millièmes de seconde *(Planche VI, fig. 3)*.

Dans divers cas de *myélite chronique*, de syphilis médullaire avec contracture, la recherche du temps perdu du réflexe rotulien nous a montré une diminution de ce temps des deux côtés, et souvent une diminution inégale pour chacun d'eux ; nous avons observé ainsi une période

de latence de 30 millièmes de seconde seulement chez plusieurs de ces malades.

Dans un cas de *contusion vertébrale* (localisée aux dernières dorsales), il existait d'un côté une augmentation considérable du temps perdu du réflexe, qui atteignait près de 65 millièmes de seconde, alors que du côté opposé la valeur de ce temps était de 35 millièmes de seconde environ.

Dans divers cas de *troubles circulatoires de la moelle*, chez deux sujets atteints de *claudication intermittente* s'accompagnant de diminution des réflexes rotuliens, existait une augmentation du temps perdu ; par compression de l'aorte, nous avons pu entraîner également chez le lapin l'allongement de la période de latence du réflexe rotulien.

Enfin, chez des *paralytiques généraux*, et chez deux malades ayant des réflexes très notablement diminués et, de plus, des signes de *tabes* au début, il nous a été possible de mettre en évidence des modifications du temps perdu normal du réflexe rotulien.

D'ailleurs, fait important, chez plusieurs *syphilitiques* (syphilis datant de plus de six ans), *ne présentant aucune manifestation clinique* caractéristique d'une lésion encéphalique ou médullaire, nous avons constaté des modifications importantes du temps perdu du réflexe rotulien, habituellement augmenté. Ces troubles montrent nettement qu'au cours de la syphilis il peut y avoir des lésions nerveuses en l'absence de symptômes cliniques capables d'attirer sur eux l'attention. Sous l'influence du *traitement mercuriel* intensif, on peut constater le retour progressif, à la normale, du temps perdu (*Planche VI, fig. 5*) ; ce sont là des notions intéressantes. Ces variations pathologiques du temps perdu du réflexe rotulien, alors que le réflexe semble cliniquement normal, prouvent l'existence d'une lésion, si minime soit-elle.

Si cette recherche du temps perdu n'est pas d'un emploi très pratique en clinique, du moins elle est capable de fournir des indications intéressantes sur le *pronostic*, et les *effets thérapeutiques* au cours d'affections du système nerveux. D'autre part le fait que dans la plupart des cas où le temps perdu se trouve modifié il existe des lésions médullaires, constitue une *preuve en faveur de l'origine réflexe du phénomène du genou.*

Modifications du temps perdu du réflexe rotulien sous l'influence de l'anesthésie (108)

Sous l'influence de l'anesthésie chloroformique par exemple, on peut suivant les périodes de celle-ci constater diverses modifications des réflexes chez l'animal comme chez l'homme. Ces modifications ne sont pas seule-

Planche VI

Recherches sur les Réflexes tendineux

Technique pour l'étude des réflexes tendineux chez l'homme et chez l'animal, en particulier pour la recherche du TEMPS PERDU des réflexes *(fig. 1)*

Marteau percuteur électrique (construit spécialement pour ces recherches), applicable à l'homme et à l'animal, en rapport (par les fils BB) avec un signal électro-magnétique de Desprez dounant le moment précis du choc (*S* sur les tracés).

La contraction musculaire réflexe (*R* sur les tracés) est enregistrée par un *myographe* (AA) appliqué directement sur le muscle chez l'homme et en rapport avec la patte chez l'animal.

Le *temps* (*T* sur les tracés) est indiqué par un diapason électrique donnant 200 vibrations à la seconde.

Le Temps perdu des réflexes à l'état normal et dans les maladies du système nerveux central

Fig. 2. — Courbe réflexe (réflexe rotulien) chez un sujet *normal.* Le temps perdu est égal à *40 millièmes de seconde* (toutes corrections de retard dû à la transmission étant faites).

Fig. 3. — *Allongement* de la période latente du réflexe dans la *myélite.* Le temps perdu est de *65 millièmes de seconde*; la contraction musculaire a un aspect particulier.

Fig. 4. — *Raccourcissement* de la période latente dans la *sclérose pyramidale* ·Le temps perdu est égal à *30 milliémes de seconde.* Caractéres spéciaux de la courbe avec ondulation primaire.

Fig. 5. — En l'absence même de manifestations nerveuses très nettes cliniquement, le temps perdu réflexe est notablement *allongé* dans la syphilis (65 milliémes de seconde) et *tend à redevenir normal* (40 à 45 millièmes de seconde) sous l'influence du *traitement mercuriel.*

Effets de l'anesthésie sur le temps réflexe *(fig. 6)*

Chez l'animal, sous l'influence de l'*anesthésie progressive* (chloroforme), on constate tout d'abord le *raccourcissement* de la période latente coïncidant avec l'*anesthésie cérébrale*; puis l'*allongement* de plus en plus marqué du temps perdu pendant l'*anesthésie médullaire.* Lorsque celle-ci est compléte, le réflexe disparait.

Recherches sur les Réflexes Tendineux

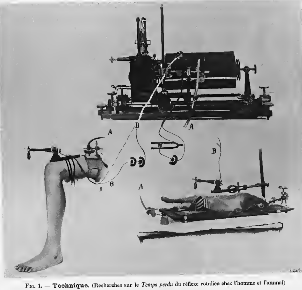


Fig. 1. — **Technique.** (Recherches sur le *Temps perdu* du réflexe rotulien chez l'homme et l'animal)

Fig 2.
40"
1000
R
T
S

Temps perdu (Homme normal)

Fig. 3.
65"
1000
R
T
S

Temps perdu (Myélite)

Fig 4.
30"
1000
R
T
S

Temps perdu (Sclérose pyramidale)

Temps réflexe (millièmes de secondes)
65
60
55
50
45
40
35
30
25
Traitement mercuriel.
Fig 5

Temps réflexe
Phase d'anesthésie cérébrale
Phase d'anesthésie médullaire.
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
Fig 6.

ment quantitatives (d'intensités diverses), mais coexistent également avec des variations du temps perdu : elles peuvent être nettement mises en évidence chez le chien.

Sous l'influence de l'anesthésie chloroformique se produisent des modifications du temps perdu du réflexe rotulien que l'on peut résumer de la façon suivante : après quelques instants d'anesthésie, le temps perdu diminue progressivement de longueur ; oscillant par exemple primitivement aux environs de 35 millièmes de seconde, il tombe à 30, puis à 25, 20, et nous l'avons vu même atteindre 18 millièmes de seconde. Ce premier stade correspond à l'*anesthésie cérébrale*.

Puis la valeur du temps perdu augmente rapidement, dépasse le chiffre normal et atteint 50, 55 millièmes de seconde par exemple ; à ce moment le réflexe rotulien diminue d'intensité, puis disparaît ; l'animal ne réagissant plus à la percussion du tendon malgré l'augmentation maximale de la force de percussion du marteau. *L'anesthésie* est à ce moment *complète, cérébrale et médullaire. (Planche VI, fig. 6).*

La *courbe* de la contraction réflexe présente également à ces divers stades des caractères particuliers, nets surtout à partir du moment où le temps perdu du réflexe atteint sa valeur minima ; on peut constater alors, au lieu d'une unique contraction, plusieurs contractions successives et un début de véritable contracture des muscles de la cuisse.

Ces divers faits, et en particulier les variations du temps réflexe aux périodes d'anesthésie cérébrale, puis médullaire, prouvent le rapport intime qui existe entre l'état du cerveau, de la moelle et le réflexe rotulien.

Recherches expérimentales sur le temps perdu du réflexe rotulien (101)

Nous avons, chez l'animal, produit diverses lésions médullaires, sections, injections irritantes, anémie par compression de l'aorte, et dans ces cas, se sont manifestées des modifications intéressantes, plus ou moins marquées du temps perdu du réflexe rotulien.

Nous avons pu constater également que l'*excitation directe du muscle quadriceps* fournit un temps de latence de *10 à 15 millièmes de seconde*, alors que le *temps perdu du phénomène du genou* par percussion du tendon, est, dans les mêmes conditions chez le même animal de *25 à 30 millièmes de seconde*. C'est une preuve que le phénomène du genou n'est pas une réaction musculaire, mais au contraire un *véritable réflexe*. C'est d'ailleurs, en faveur de cette conclusion, importante au point de vue de la question générale des réflexes tendineux, que plaident toutes les recherches cliniques et expérimentales que nous venons de résumer.

Les tremblements et leur traitement

Le tremblement dans la maladie de Parkinson (12)

L'étude graphique et clinique du tremblement dans plusieurs cas de maladie de Parkinson nous a permis de mettre en évidence un certain nombre de faits intéressants.

Le nombre des oscillations constitutives du tremblement varie de 4 à 5 et 6 au plus par seconde. Le nombre et la durée de celles-ci sont semblables chez un même individu dans toutes les parties du corps atteintes de tremblement (*fig. 37*).

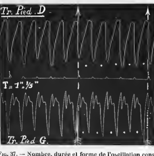


Fig. 37. — Nombre, durée et forme de l'oscillation constitutive du tremblement dans la *maladie de Parkinson*.

Ces oscillations sont groupées et se produisent par véritables *salves*, séparées elles-mêmes par des intervalles de repos ou *pauses*. L'amplitude des oscillations n'est pas uniforme mais inégale et variable suivant les instants, donnant au tracé l'aspect que présente le graphique des vibrations d'un diapason avec renflements plus ou moins réguliers (*fig. 38*).

L'intensité du tremblement n'est pas en rapport avec le nombre des oscillations, ni par conséquent avec leur durée, mais avec leur amplitude,

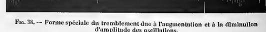


Fig. 38. — Forme spéciale du tremblement due à l'augmentation et à la diminution d'amplitude des oscillations.

le nombre et la durée des pauses, la fréquence et la longueur des salves ; l'aspect des tracés est, suivant ces intensités différentes du tremblement, très caractéristique : *tremblement très accentué* (salves longues, pauses rares ;

fig. 39¹), tremblement moyen (diminution de longueur des salves, augmentation du nombre et de la durée des pauses ; *fig. 39²*), *tremblement faible* (fréquence et plus longue durée des pauses, salves plus courtes ; *fig. 39³*).

L'augmentation ou la diminution de l'intensité du tremblement est donc due à l'augmentation ou à la diminution d'amplitude des oscillations, à l'augmentation ou à la diminution de fréquence et de durée des pauses et des salves.

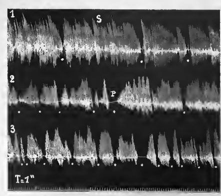


FIG. 39. — Aspects différents du tremblement suivant son degré d'*intensité*. Celui-ci est en rapport avec la fréquence et la durée des *salves* (S) et des *pauses* (P).

Enfin, la durée et le nombre des oscillations demeurent fixes, ce sont des facteurs qui ne changent jamais.

Sous l'influence de la *volonté* (le malade s'efforçant de ne plus trembler), le tremblement diminue, ne disparaît pas, mais quelque fois, au contraire, son intensité augmente.

Sous l'influence du *mouvement volontaire* (mouvement, effort), le tremblement diminue d'intensité, ne disparait jamais si l'action volontaire est lente ou trop peu accentuée (*fig. 40 A*). Il peut disparaître dans le cas d'action rapide et vigoureuse (*fig. 40 C*).

Cette diminution et cette tendance à la disparition se font surtout grâce à la diminution d'amplitude des oscillations. Mais dans tous ces cas encore, le nombre et la durée de celles-ci demeurent fixes ; leur amplitude, leur

groupement, les pauses et les salves, sont les seuls facteurs essentiellement variables et modifiables.

Les phosphates urinaires dans la paralysie agitante (7)

Les recherches faites sur l'excrétion de l'acide phosphorique urinaire dans la paralysie agitante sont contradictoires ; si pour les uns l'élimination des phosphates est augmentée, pour les autres elle est normale ou diminuée.

Dans cinq cas de maladie de Parkinson, nous avons étudié la valeur de l'élimination phosphorée urinaire ; de nos recherches basées sur un grand nombre d'analyses on peut conclure :

1° Que l'acide phosphorique total des vingt-quatre heures est diminué chez quatre malades, atteints de forme avec tremblement accentué, diminution à peine marquée chez le cinquième, forme avec contracture sans tremblement ;

2° Que cette diminution de l'acide phosphorique total porte plus particulièrement, semble-t-il, sur les phosphates acides puisque la réaction de toutes ces urines était habituellement alcaline ou faiblement acide (toute cause capable de produire l'alcalinité urinaire étant, bien entendu, écartée).

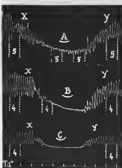


Fig. 40. — *Influence du mouvement volontaire sur le tremblement.*

Celui-ci s'atténue dans le cas de mouvement lent (A), et disparait d'autant plus complètement que le mouvement est plus rapide et plus accentué (B-C).

Etude sur le tremblement essentiel héréditaire (21)

Le tremblement essentiel héréditaire bien étudié par un certain nombre d'auteurs, en particulier par M. Raymond, est une affection assez rare ; c'est pourquoi les trois observations nouvelles que nous avons rapportées, et l'étude graphique complète que nous avons faite du tremblement dans ces trois cas, ont quelque intérêt. Chez ces trois malades le tremblement débuta dans le tout jeune âge (à 20 mois, 2 ans et 3 ans) ; il existait également chez un ou plusieurs membres de leur famille ; chez tous trois les membres supérieurs et, de plus, chez l'un la tête, étaient animés d'oscilla-

tions dont le nombre, par seconde, était de 6 à 8 ; ce tremblement existant au repos, s'exagérait sous l'influence de la moindre émotion et s'atténuait par le mouvement volontaire. Il semble que plusieurs facteurs, l'alcoolisme, le tabagisme, entre autres, soient capables d'accentuer ce tremblement ; ces intoxications ont une action d'autant plus marquée qu'elles agissent sur des sujets prédisposés par une tare nerveuse dont on peut déceler plusieurs stigmates. Avec le tremblement nous avons vu coïncider une fois le nystagmus, fait déjà signalé, et l'exagération des réflexes ; on comprend que le diagnostic puisse présenter, dans ces cas, quelque difficulté, mais les caractères graphiques du tremblement permettent d'écarter l'hypothèse d'autres affections, telles que sclérose en plaques, paralysie agitante ; la notion de tremblement à début dans le jeune âge est d'ailleurs, par elle-même, déjà suffisante pour orienter ce diagnostic.

Si le traitement psychique est capable de produire de notables améliorations chez les sujets jeunes, et lorsque de multiples causes ne sont pas encore intervenues pour exagérer l'intensité primitive du tremblement, chez des adultes le résultat nous a semblé peu marqué. Nous avons, au contraire, obtenu des rémissions très manifestes sous l'influence d'injections de scopolamine, traitement que nous avons appliqué d'une façon générale pour combattre les différents tremblements (voir plus loin).

Etude des mouvements respiratoires chez les malades atteints de divers tremblements (100)

Au cours des recherches que nous avons poursuivies sur les divers tremblements, nous avons également dans tous ces cas étudié le rythme respiratoire à l'aide de la méthode graphique. Il nous a fallu tout d'abord établir une technique, que nous ne pouvons décrire ici, capable d'éliminer une cause d'erreur importante, la transmission au thorax et ainsi au pneumographe des trémulations des membres.

Nos recherches ont porté sur des malades atteints de tremblements divers : sclérose en plaques, paralysie générale, tremblement sénile, maladie de Parkinson. Dans plus de la moitié des cas, existaient des troubles de la respiration, se manifestant par l'existence de *trémulations*, inspiratoires ou expiratoires. Nous les avons étudiées aux points de vue de leur *intensité*, de leur *nombre*, de leurs *modifications* aux divers temps de la respiration.

L'intensité du tremblement respiratoire n'est pas nécessairement en rapport avec l'intensité du tremblement général ; le nombre des oscillations respiratoires, par seconde, est égal chez un malade, au nombre des oscilla-

tions du tremblement général dont il est atteint. Si, au cours de la paralysie générale et du tremblement sénile, le tremblement respiratoire se manifeste d'une façon à peu près égale aux deux temps de la respiration, dans le cas de la sclérose en plaques il est plus marqué à l'inspiration, s'accentue dans les mouvements respiratoires forcés ; dans le cas de la paralysie agitante, il s'atténue au contraire dans l'inspiration forcée et dans les mouvements expiratoires actifs.

Ces faits prouvent, par la similitude des caractères du tremblement respiratoire et du tremblement banal (des membres, etc.), que dans des affections différentes, l'appareil respiratoire ou du moins sa musculature se trouve atteint de la même façon que les autres parties de l'organisme du trembleur. Les agents thérapeutiques, la scopolamine en particulier, agissent d'ailleurs sur le tremblement respiratoire de même qu'ils agissent sur le tremblement général.

Action de la scopolamine sur le système nerveux et les muscles (8-16)

Ayant appliqué aux tremblements le traitement par la scopolamine, nous avons été amené à étudier les effets physiologiques, encore mal connus, de ce médicament, et en particulier l'influence qu'il exerce sur le système nerveux central, le système nerveux périphérique nerfs et plaques motrices, sur les muscles enfin. Ces recherches ont leur importance, car elles nous ont montré la toxicité dont jouit cette substance, et nous ont éclairé sur son mode d'action thérapeutique chez les malades atteints de tremblement.

Sous l'influence de la scopolamine (bromhydrate ou chlorhydrate) à doses moyennes, permettant une analyse plus détaillée des phénomènes, trois périodes se succèdent chez l'animal (la grenouille, animal de choix pour ce genre d'études) :

1° Période de torpeur ;

2° Phénomènes d'hyperexcitabilité pouvant aller jusqu'au tétanos ;

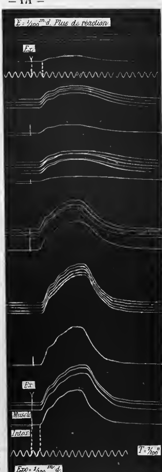
3° Période de paralysie.

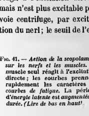
Les phénomènes de *torpeur* se manifestent dans tous les cas mais sont plus ou moins nets et persistent plus ou moins longtemps suivant les doses ; l'animal peut revenir ensuite à son état normal sans présenter les accidents ultérieurs lorsque la quantité de scopolamine injectée est faible. C'est, semble-t-il, cette première période et elle seule qui intervient dans la suppression du tremblement, chez les parkinsoniens, etc. La somnolence et cette sorte d'ivresse ressenties par ces malades traités par la scopolamine, l'incertitude de la marche, le sentiment de vide dans la tête, s'expliquent aussi facilement par une sorte de parésie des centres psycho-

moteurs et psycho-sensoriels, légère et d'ailleurs toute transitoire ; ces résultats expérimentaux justifient également l'emploi de la scopolamine comme hypnotique et calmant. On ne peut faire intervenir, dans la genèse de ces symptômes, passagers, les faits observés dans les 2[e] et 3[e] périodes dus à une action toxique de la substance.

Dans une *deuxième phase*, se produit une *hyperexcitabilité* d'origine centrale pouvant aller jusqu'au tétanos ; ce fait *comporte un enseignement et une application cliniques immédiats ;* la toxicité de la substance, les dangers de doses trop fortes, soit par elles-mêmes, soit par suite d'une susceptibilité plus grande des malades au médicament.

Enfin, assez rapidement, se manifestent la *perte de la réflectivité médullaire*, la *paralysie des appareils terminaux*. La conductibilité nerveuse reste intacte ; le muscle réagit à l'excitation directe mais n'est plus excitable par voie centrifuge, par excitation du nerf ; le seuil de l'ex-




Fig. 41. — ***Action de la scopolamine sur les nerfs et les muscles.*** Le muscle seul réagit à l'excitation directe ; les courbes prennent rapidement les caractères de *courbes de fatigue*. La période d'énergie latente est augmentée de durée. *(Lire de bas en haut)*.

citation musculaire est plus élevé, la période d'énergie latente est augmentée, enfin les muscles se fatiguenl beaucoup plus rapidement, les courbes musculaires prenanl vite les caractères de courbes de fatigue *(fig. 41)*.

La scopolamine n'esl donc pas une substance donl on puisse user sans crainle ; nous avions longuemenl insisté sur ce fait, et, depuis celte élude, nous avons pu relever dans la science un nombre considérable (plus de 60) de cas de morl, par scopolamine (emploi chirurgical). Il y a nécessité de n'employer ce médicament qu'à dose très faible, suivant la méthode que nous avons indiquée, ainsi nous a-t-il été possible d'éviter tout accident malgré le grand nombre de malades traités.

Action thérapeutique de la scopolamine dans la maladie de Parkinson (19)

Depuis 1905, époque à laquelle M. Roussy présentait à la Société de neurologie un parkinsonnien traité avec avantage par la scopolamine, nous avons appliqué ce médicament après en avoir fail une étude physiologique complète, au traitement de la maladie de Parkinson puis de tous les tremblements.

C'est au cours de la paralysie agitante que la scopolamine nous a paru produire ses effets les plus manifestes ; nous avons traité quatorze malades atteints de cette affection. Aux doses de 1/4, 1/2, 3/4 de miligrammes au plus, en injection sous-cutanée, la scopolamine diminue la raideur, les phénomènes d'anté et rétro-pulsion, mais son action sur le tremblement est la plus nette. L'étude des graphiques faits avant, pendanl et après l'injection de scopolamine est très instructive, et nous a permis d'établir la façon dont le médicamenl produit l'arrêt du tremblement *(fig. 42)*. La scopolamine commence à agir 4 à 10 minutes environ après l'injection, et amène la disparition complète des trémulations (dans 11 cas sur 14) dans un laps de temps variant de 45 à 60 minutes, suivant leur degré d'intensité. Cette atténuation et cette suppression totale se font grâce à l'augmentation du nombre et de la durée des périodes de rémission, la diminution du nombre et de la durée des périodes d'exacerbation ; d'autre parl intervient la diminution de plus en plus marquée de l'amplitude des oscillations constitulives du tremblement, dont le nombre reste toujours constant. La suppression du tremblement persiste, après l'injection, de 14 à 20 heures environ ; cette durée varie suivanl l'intensité primitive des trémulalions. Cette médication étant suspendue au bout d'un mois de traitement, on peul constaler que pendant quelques jours l'intensité des symptômes morbides reste atténuée : mais il n'y a pas de tendance à la guérison.

Nous avons fait une longue étude des *inconvénients*, des *indications* et *contre-*



Fig. 42. — *Arrêt du tremblement parkinsonnien sous l'influence de la scopolamine.*
Injection sous-cutanée de 1/4 de mmgr Tracé du tremblement pris sans arrêt pendant 35 minutes. (*Lire de bas en haut.*)
Vitesse de rotation du cylindre = 1 mm./1 seconde.

indications de la scopolamine; étant donnée sa toxicité on ne doit pas dépasser certaines doses que nous avons fixées, il faut tâter la susceptibilité de chaque sujet au médicament, entrecouper les périodes de traitement de périodes de repos; nous avons envisagé les effets immédiats et à longue échéance qu'exerce ce traitement sur le *cœur*, la *respiration*, le *rein*, toutes recherches que nous ne pouvons que signaler ici et que nous avons poursuivies chez tous les malades traités par la scopolamine.

Action de la scopolamine sur les différents tremblements (60)

Les résultats heureux que nous avons obtenus de la scopolamine dans le traitement de la maladie de Parkinson nous ont engagé à utiliser ce médicament contre tous les tremblements. Nous n'insistons plus sur les doses, la méthode thérapeutique, etc..., employées par nous, faits résumés précédemment Les tremblements traités se répartissent de la façon suivante au point de vue de leur étiologie : 14 cas de *tremblement parkinsonnien*, 5 de *tremblement sénile*, 3 de *tremblement basedowien*, 3 de *tremblement essentiel héréditaire*, 4 de *tremblement* au cours de la *paralysie générale*, 3 de *tremblement alcoolique*, 2 de *tremblement* au cours de la *sclérose en plaques*. Dans tous ces cas, l'influeace de la scopolamine s'est toujours manifestée ; mais alors que son action était très faible sur les tremblements basedowiens et de la paralysie générale, plus nette chez les alcooliques, elle était très notable dans les cas de tremblement sénile, essentiel héréditaire, de la sclérose en plaques, et surtout parkinsonnien. C'est en effet au cours de la paralysie agitante que l'amélioration est la plus manifeste et surtout la plus durable; cependant chez un malade atteint de sclérose en plaques le tremblement volontaire, la raideur, ont été amendés pendant un certain temps encore, après suspension du traitement. Dans tous ces cas, ses effets et son mode d'action sur le tremblement sont identiques à ceux que nous avons décrits pour la maladie de Parkinson.

La scopolamine, pour le traitement des tremblements de quelque nature soient-ils, produit donc souvent une amélioration nullement négligeable. Employée suivant les indications que nous avons résumées, elle n'a jamais causé d'accident, au cours d'un nombre considérable d'injections. Ces recherches, poursuivies depuis plusieurs années, nous ont autorisé à conclure que la scopolamine, utilisée à faibles doses, est capable d'apporter aux malades atteints de tremblement, un soulagement, un repos, dont ils ne peuvent que bénéficier à tous les points de vue.

Etudes cliniques et anatomo-pathologiques diverses

Méningite cérébro-spinale à méningocoque de Weichselbaum (87)

A l'occasion d'un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoque de Weichselbaum, nous avons insisté sur les différents procédés de diagnostic capables d'être utilisés : colorution du microbe, inoculations, précipitation, etc., toutes réactions positives dans ce cas. Cette observation méritait également d'être signalée en raison des conditions de contagion et de dissémination régionale que nous avons mises en évidence. Malgré le traitement sérothérapique, l'affection se termina par la mort.

Méningite tuberculeuse consécutive à une tuberculose utéro-tubo-ovarienne (91)

Ce qui fait l'intérêt de cette observation, ayant trait à une jeune fille de 22 ans, c'est le point de départ de l'infection cause de la tuberculose des méninges. On constatait, en effet, l'existence d'une tuberculose de l'ovaire et de la trompe du côté gauche; l'utérus était rempli de débris caséeux; en dehors de granulations miliaires nombreuses sur la pie-mère, et d'une traînée purulente au niveau de la scissure de Sylvius, du chiasma et des pédoncules cérébraux, il n'y avait trace d'aucune autre lésion tuberculeuse.

Hémorragie sous-arachnoïdienne au cours d'une méningite à pneumocoques (95)

Dans l'étiologie des hémorragies arachnoïdiennes interviennent des causes prédisposantes, en particulier la faiblesse pathologique des vaisseaux (endartérite, athérome), et des causes déterminantes.

Parmi celles-ci, on a signalé quelques infections, l'infection charbonneuse, la rougeole; l'observation que nous avons rapportée montre qu'une méningite purulente (à pneumocoques dans ce cas particulier) est capable d'intervenir également comme cause provocatrice de la rupture vasculaire. Nous avons pu, en effet, chez un malade âgé de 65 ans, tombé brusquement dans le coma quelques jours après le début d'une broncho-pneumonie, sérier les différentes lésions observées : broncho-pneumonie entraînant une méningite de la convexité, elle même cause déterminante d'hémorragies pie-mériennes multiples chez un athéromateux.

La pression artérielle dans les méningites (110)

On n'avait pas encore étudié les modifications présentées par la pression artérielle au cours des méningites. Cependant, nos recherches sur ce sujet nous ont montré que, au cours de l'inflammation des méninges, existent des troubles manifestes de la tension sanguine. On peut diviser en *trois*

périodes l'évolution des modifications de la pression sanguine dans les méningites.

Dans une première période, alors que les symptômes méningés sont peu marqués, la pression demeure à soa chiffre normal; mais elle ne tarde pas à s'élever *(deuxième période)*, cette *ascension* pouvant être ussez marquée (22, 23 cm. de mercure); avec cette hypertension artérielle coïncide la bradycardie si caractéristique de la méningite.

Dans un *troisième stade*, la pression s'abaisse, peut redevenir normale si l'affection guérit; mais souvent ello tombe de plus en plus, le pouls s'accélère, c'est la phase de dépression, puis de coma et la mort.

Cependant diverses causes sont capables d'intervenir et de modifier dans un autre sens ces caractères de la pression artérielle: l'étiologie de la méningite, en particulier, car les toxines microbiennes, différentes suivant les cas, soat susceptibles d'entraîner des troubles cardio-vasculaires également divers. Si, au cours des *méningites microbiennes*, purulentes (à pneumocoques, à méningocoques, etc.). les modifications de la pression sont telles que nous les avons exposées, au cours des *méningutes tuberculeuses*, l'*hypotension* continue est la règle, fait qui cadre avec cette notion que la tuberculose est une maladie hypotensive.

Comme nous l'avons établi, le facteur *pathogénique* le plus important intervenant dans la production de ces troubles cardio-vasculaires, c'est l'élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien; on s'explique ainsi que ces troubles soient variables d'intensité dans tous les cas puisqu'ils dépendent d'une cause capable également de variation, l'hypertension céphalo-rachidienne pouvant être plus ou moins considérable.

Nous avons montré que ces caractères de la pression artérielle dans les méningites peuvent être utiles pour le *diagnostic*, le *pronostic* et certaines *indications thérapeutiques*.

Tumeur de la protubérance (10)

Les tumeurs de la protubérance, en particulier les sarcomes, sont assez rares; nous en avons observé un cas chez une jeune fille de 16 ans. La symptomatologie (qui avait, avec l'âge de la malade et ses antécédents, fait penser à l'existence d'un tubercule de la protubérance) était la suivaate: *paralysie alterne*, ptosis de la paupière supérieure gauche, strabisme iaterae, paralysie faciale gauche, parésie du bras et de la jambe droites; symptômes cérébelleux; abolition de la sensibilité de la face et de tout le côté droit du corps. La tumeur siégeait dans les deux tiers inférieurs de la protubérance, et avait produit une destruction des faisceaux sensitifs (gauche surtout), des fibres et d'une partie des aoyaux d'origiae

du trijumeau, du facial, du moteur oculaire externe, à gauche ; les faisceaux moteurs étaient détruits d'un côté, comprimés de l'autre ; le cervelet était pénétré, en ses parties touchant la protubérance, par un prolongement de la tumeur. L'examen histologique montra qu'il s'agissait d'un sarcome à cellules rondes, avec quelques travées de cellules fusiformes.

Hémorragie protubérantielle (14)

Chez un saturnin, tombé brusquement dans le coma, on constatait les signes d'abord peu nets puis de plus en plus manifestes d'une *hémiplégie alterne inférieure*. L'autopsie nous montra l'existence d'une hémorragie ayant détruit la presque totalité de la moitié gauche de la protubérance.

Paraplégies syphilitiques. Nécessité du Diagnostic étiologique et d'un traitement précoce intensif et prolongé (4)

Nous avons réuni dans ce travail, treize observations de paraplégies syphilitiques, d'allures diverses, qui nous ont permis d'établir les conditions dans lesquelles on doit instituer le traitement et les résultats qu'on est en droit d'en attendre. Si dans les cas de myélite ascendante aiguë, dont nous avons cité deux cas, le traitement mercuriel est fréquemment incapable d'enrayer les accidents rapidement mortels, par contre dans les faits d'évolution plus lente il produit des résultats remarquables : deux malades non traités n'ont pas guéri, neuf malades traités ont guéri. Le diagnostic étiologique des paraplégies syphilitiques est donc nécessaire ; dans l'intérêt du malade, il faut en cas de doute passer outre, en instituant le traitement. Celui-ci doit être prescrit sans retard, il doit être aussi intensif que possible ; enfin il faut le prolonger bien au delà des accidents qui ont motivé sa mise en œuvre, car cette prolongation du traitement constitue la sauvegarde de l'avenir du malade.

Myélite syphilitique à forme de sclérose en plaques (11)

Au lieu de se localiser en un point déterminé du système nerveux, la syphilis peu atteindre l'axe encéphalo-médullaire d'une manière diffuse et plus ou moins profonde. Dans des cas rares, on se trouve en présence du tableau classique de la sclérose en plaques cérébro-spinale. Nous en avons rapporté un exemple typique : troubles de la parole, nystagmus, exagération des réflexes, tremblement, etc., tous les signes caractéristiques de la sclérose en plaques étaient présents. Nous basant sur différents faits relevés dans les antécédents du malade, nous avons institué le traitement mercu-

riel, et rapidement se produisit une amélioration générale, si bien qu'au bout d'un mois la plupart des symptômes précédents avaient disparu : c'était la preuve qu'il s'agissait bien d'une *sclérose en plaques d'origine syphilitique.*

Gomme des noyaux gris centraux (105)

Nous avons vu s'installer chez un sypbilitique, en cours de traitement, (syphilis datant de 16 ans) une hémiplégie droite totale (s'accompagnant d'anesthésie), d'abord flasque mais se compliquant rapidement de contracture. En même temps, apparaissaient des troubles de la parole, de la dysarthrie, des symptômes d'excitation avec convulsions généralisées ; le malade succomba en quelques jours. A l'autopsie, nous avons constaté l'existence d'uae volumineuse tumeur, une gomme, siégeant dans l'hémisphère gauche, et faisant hernie dans le ventricule latéral : elle avait détruit la capsule interne, s'étendant jusqu'à l'avant-mur, la couche optique, s'attaquant au noyau caudé dont la tête seule était intacte ; le corps calleux était lui-même en partie détruit. Cette observation est iatéressante, car les destructions localisées aux noyaux gris intracorticaux sont rares, et leur symptomatologie encore mal établie.

Fractures spontanées de la rotule au cours du tabes (3)

Quoique n'étant pas un accident très souvent rencontré au cours du tabes, les fractures spontanées des os des membres sont assez fréquentes. Par contre, les fractures spontanées de la rotule sont au cours de cette affection extrêmement rares ; ayant observé cette complication chez un syphilitique, cinq ans après l'apparition des premiers symptômes du tabes, nous en avons fait l'étude en réunissant les quelques faits identiques existant dans la scieace.

La pathogénie de ces fractures de la rotule est celle des fractures spontanées des autres os, au cours du tabes et de la syphilis (modifications de la constitution anatomique et chimique de l'os). La fracture se produit sous l'influence d'un effort même minime (en montant un trottoir, chez notre malade) ; nous avons à ce propos discuté la question intéressante des fractures spontanées du tabes au point de vue *accidents du travail.* Lorsqu'il s'agit d'une fracture au cours d'un tabes coafirmé, net, le diagnostic de spontanéité de la fracture est facile, mais on doit se rappeler qu'une fracture peut apparaître avant tout autre signe de l'affection nerveuse, au cours de la période préataxique.

Nous avons terminé cette étude en envisageant le pronostic, grave par le peu de tendance à la guérison, et le traitement de cette complication rare du tabes.

VI

MALADIES INFECTIEUSES

Pathologie. Bactériologie

L'érysipèle chez le vieillard (33)

Cette étude, basée sur un grand nombre d'observations, nous a permis de mettre en évidence divers points particuliers de l'évolution spéciale que peut présenter l'érysipèle chez le sujet âgé ; c'était là, en effet, une question encore peu étudiée de la pathologie du vieillard. Nous ne pouvons résumer ici que très brièvement les conclusions de ce travail assez long.

L'érysipèle, au cours de la vieillesse, est une affection qui est loin d'être rare, comme certains auteurs l'ont prétendu. Elle se présente au contraire avec une fréquence relative. Les petites solutions de continuité que l'on rencontre si souvent sur la peau du vieillard, le manque et la difficulté des soins de propreté, si nécessaires cependant à cet âge, rendent suffisamment compte de cette fréquence.

Si l'on a cru rare l'apparition de l'érysipèle chez le vieillard, la raison en est que, chez lui, cette affection se présente souvent avec des symptômes peu accentués, et que dans ces cas son évolution est excessivement rapide. Elle peut donc être méconnue à la fois du malade lui-même et du médecin. Les formes d'érysipèle atténué telles que les ont décrites Juhel-Rénoy et Bolognesi, paraissent assez fréquentes au cours de la vieillesse.

Les caractères particuliers que peut prendre l'érysipèle chez le vieillard, absence de grandes réactions locales et générales, rapidité d'évolution de la maladie, s'expliquent en grande partie par les modifications que présente l'organisme sénilisé.

Le pronostic de l'érysipèle chez les vieillards est enfin des plus variables : s'il est bénin dans ses formes atténuées et chez les sujets résistants,

c'est-à-dire dans un bon nombre des cas, il faut se rappeler que son apparition sur des sujets déjà porteurs de tares organiques vient assombrir singulièrement la situation. En particulier l'érysipèle survenant au cours d'une cardiopathie, même jusque-là compensée, comporte un pronostic presque à coup sûr fatal.

Le traitement de l'érysipèle chez le vieillard doit s'inspirer des notions étiologiques sur lesquelles nous avons insisté : il doit donc être, tout d'abord, prophylactique. En cas d'érysipèle confirmé, il faut appliquer non pas seulement le traitement habituel de cette affection chez l'adulte, mais lui adjoindre également les diverses médications reconstituantes propres à soutenir l'organisme du vieillard, et à prévenir des complications toujours à redouter.

Pleurésie consécutive aux oreillons (17)

La pleurésie est, parmi les complications des oreillons, une des plus rares. Nous l'avons vue survenir chez un jeune homme atteint d'infection ourlienne banale, trois jours après la chute de température, treize jours après le début de l'affection. L'étude cytologique et biologique du liquide pleural nous a permis d'envisager cette pleurésie comme étant réellement d'origine ourlienne.

L'évolution clinique ultérieure, l'état de santé du malade dans les années suivantes nous ont confirmé dans ce diagnostic.

L'hémiplégie, complication rare de la fièvre typhoïde (104)

L'hémiplégie apparait rarement au cours de la fièvre typhoïde puisqu'il n'existe guère plus de 38 observations de cette complication. Dans ce cas, une hémiplégie complète survint chez un jeune garçon de 16 ans, vingt-neuf jours après le début d'une fièvre typhoïde nettement caractérisée, et entraîna la mort en quarante-huit heures. A l'autopsie, en dehors des lésions banales caractéristiques de la dothiénenterie, on constatait l'existence d'un volumineux foyer de ramollissement occupant tout le centre de l'hémisphère droit dont il ne subsistait qu'une périphérie corticale intacte. Cette vaste lésion était secondaire à une thrombose de la carotide interne ; l'examen et l'étude microbiologiques du thrombus n'ont pu mettre en évidence la présence du bacille d'Eberth ; par contre, les cultures ont été positives avec des fragments de pulpe splénique. Ce fait prouve l'existence possible, au cours de la fièvre typhoïde, à côté d'hémiplégies d'ordre fonctionnel, de paralysies dues à une lésion organique.

Infections à tétragènes (28-26)

Les infections tétragéniques, à l'état de pureté, ne sont pas extrêmement fréquentes : les deux faits que nous avons rapportés sont intéressants non seulement à ce point de vue, mais aussi par la localisation et l'évolution même de ces infections.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un malade atteint de *pleurésie purulente à tétragènes* qui, après deux ponctions évacuatrices et sept vomiques se rétablit entièrement en l'espace de deux mois.

Dans un second cas, l'infection tétragénique était localisée à la *parotide*, et se manifesta dans la convalescence d'une pneumonie double : il se produisit une parotidite suppurée qui guérit rapidement après ouverture et drainage de l'abcès.

Arthrite suppurée primitive à staphylocoques (18)

A l'occasion d'un cas clinique intéressant, nous avons eu l'occasion, par quelques recherches de bactériologie expérimentale, de donner une nouvelle confirmation de cette loi de pathologie générale formulée par MM. Bezançon et Labbé qu'un microbe qui a séjourné dans un tissu et y a déterminé une lésion pathologique a, par ce fait, acquis une certaine tendance à se localiser dans un tissu similaire.

Recherche du bacille et des anticorps chez un fœtus issu de mère tuberculeuse (116)

Il n'existe dans la science que 22 cas de tuberculose humaine congénitale avec lésions et 13 cas de tuberculose congénitale sans lésions, l'infection du fœtus n'étant prouvée que par l'inoculation de ses organes au cobaye. Nous avons eu l'occasion d'examiner un fœtus issu de mère tuberculeuse (cavernes, infiltration des deux poumons, laryngite bacillaire, lésions constatées à l'autopsie).

Nous n'avons pu, chez ce fœtus de 7 mois, constater de tuberculose macroscopique, et des recherches diverses, microscopiques, bactériologiques, ont confirmé l'absence de tuberculisation. L'étude microscopique (avec colorations appropriées) des divers organes, foie, rate, ganglions, etc..., ne nous montra ni tubercule, ni bacille de Koch ; l'inoculation intrapéritonéale au cobaye d'organes recueillis et broyés aseptiquement ne produisit aucune tuberculisation de l'animal. Mais, l'examen du sang de la mère et du fœtus par la méthode de Bordet-Gengou décela l'existence d'*anticorps tuberculeux* dans chacun de ces deux sangs.

Ces recherches sont donc intéressantes car elles prouvent que, dans la tuberculose, *si le bacille tuberculeux ne passe pas de la mère au fœtus, par contre les anticorps spécifiques peuvent se retrouver dans le sang du fœtus comme ils se trouvent dans celui de la mère.*

Ls réaction agglutinante chez le fœtus, au cours de la fièvre typhoïde maternelle (125)

Nous avons étudié, à l'occasion d'un fait clinique, la question de la réaction agglutinante chez le fœtus au cours de la fièvre typhoïde maternelle, question au sujet de laquelle les avis sont encore très partagés.

On peut envisager deux hypothèses principales pour expliquer les réactions du fœtus à ce sujet.

La réaction positive peut être due à une réaction de défense du fœtus lui-même. Au cours de la fièvre typhoïde maternelle, en effet, le fœtus peut rester complètement indemne ; être atteint d'une véritable septicémie à évolution rapide qui ne laisse pas le temps d'une réaction de défense, agglutinante ; ou enfin il peut réagir à l'infection par la formation de substance agglutinante. On s'explique ainsi l'absence ou la présence de réaction alors que l'hémoculture met en évidence le bacille d'Eberth (cas de Widal, Mossé, Etienne, etc...).

La réaction positive peut-elle être due au passage des agglutinines maternelles à travers le placenta? D'après certaines observations, on pourrait croire que la substance agglutinante ne peut traverser la barrière placentaire. Mais pour être autorisé à conclure ainsi, il faut que le pouvoir agglutinant du sang maternel soit assez élevé ; or, dans certains cas, l'avortement se produisant dans les premiers jours de la maladie, la réaction agglutinante est faible ; dans d'autres il s'agit de fièvre typhoïde hypertoxique avec pouvoir agglutinant nul. Notre observation est intéressante à ce point de vue ; en effet, chez une femme de 22 ans, enceinte de 4 mois, atteinte de fièvre typhoïde typique, de moyenne intensité et qui avorta au douzième jour de la maladie, le sang du placenta, les caillots de l'utérus et le sang (pris au doigt) donnaient une réaction positive, rapide et énergique au centième. Par contre, chez le fœtus, le sang du cœur, du foie, de la rate, avait un pouvoir agglutinant nul.

Le fait d'une réaction très positive, rapide, chez la mère et négative chez le fœtus semble donc prouver que *le filtre placentaire peut arrêter*, dans certains cas du moins, la *substance agglutinante*, et en faveur de cette conclusion on peut invoquer encore la réaction manifeste et intense que nous avons observée au niveau du placenta maternel.

DEUXIÈME PARTIE

(1910-1913)

I

GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

Depuis 1910, nous avons continué les recherches cliniques, expérimentales et anatomo-pathologiques que nous avions poursuivies antérieurement sur les glandes à sécrétion interne ; il nous a été possible de mettre en évidence quelques faits nouveaux dont l'un, surtout, présente au point de vue de la Physiologie comme de la Pathologie Générale, une importance assez considérable : c'est la transformation du pigment sanguin en pigment biliaire, obtenue *in vitro*, par action de l'adrénaline.

D'autre part, avec M. Lucien, nous avons commencé la publication d'une série de volumes dont l'ensemble constituera une sorte de *Traité des glandes à sécrétion interne*. En dépit des documents abondants mais épars dans la littérature médicale concernant les glandes endocrines, il n'existait, en effet, en France aucun ouvrage d'ensemble où se trouvent réunies les notions indispensables que tout médecin doit posséder aujourd'hui à ce sujet. Il nous a donc semblé faire œuvre utile de grouper les faits qui paraissent définitivement acquis, tout en apportant la contribution personnelle des travaux cliniques et expérimentaux que nous poursuivons depuis bientôt dix années sur les sécrétions internes.

Dans le but de mettre plus de clarté dans un semblable exposé, nous avons consacré à chaque glande, surrénales, hypophyse, thyroïde, etc., un volume spécial ; dans chacun de ceux-ci on trouve, indépendamment de l'étude des maladies et des lésions de l'organe envisagé, un aperçu sur les données anatomiques et physiologiques qui s'y rapportent. En effet, pour bien comprendre les altérations morbides dont peuvent être le siège les diverses glandes à sécrétion interne, et pour saisir la genèse des manifestations symptomatiques dont elles sont la conséquence, il y a une nécessité indiscutable d'être parfaitement renseigné sur la structure et les fonctions normales de ces formations glandulaires. Ainsi se trouve parfaitement légitimée la division de chaque ouvrage en quatre parties : Anatomie, Physiologie, Anatomie-Pathologique, Pathologie ; l'ensemble des

connaissances ainsi acquises nous permettant de déduire, en dernier lieu, les indications thérapeutiques et les médications qui, à côté de l'opothérapie, peuvent se rapporter à chaque cas particulier.

Le premier de ces volumes, consacré aux « *Glandes Surrénales et Organes Chromaffines* » a déjà paru ; le deuxième, ayant trait à « *l'Hypophyse* » est en préparation.

GLANDES SURRÉNALES

Glandes Surrénales et Organes Chromaffines (174)

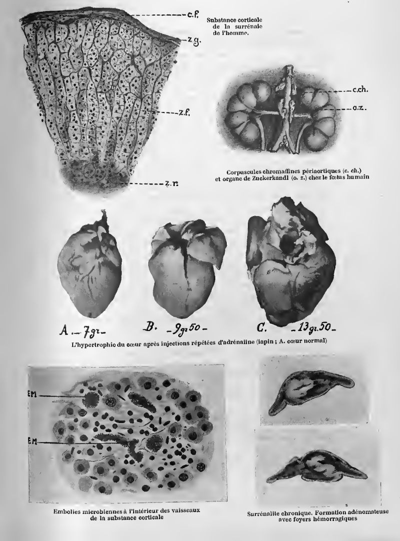
Il est impossible de donner même un court résumé de cet ouvrage qui compte 450 pages et 100 figures ; nous ne pouvons qu'en esquisser, à grands traits, les lignes principales.

Aujourd'hui, il y a lieu de rattacher aux capsules surrénales toute une série de formations que leurs caractères histologiques rapprochent soit du tissu cortical soit du tissu médullaire, et dénommées corpuscules corticaux aberrants et organes chromaffines ou paraganglions. Aussi avons-nous jugé indispensable d'envisager, au triple point de vue anatomique, physiologique et pathologique, non seulement la surrénale elle-même, mais également les différents organes paraganglionnaires dont l'ensemble constitue l'appareil surrénal.

Sous le titre général d'Anatomie des glandes surrénales nous avons successivement étudié : l'anatomie comparée de ces organes, leur développement, puis leur anatomie spéciale chez l'homme et leur structure histologique. Dans un dernier chapitre se trouve exposée la question des capsules surrénales accessoires dont la connaissance a permis d'expliquer la raison d'être de certains résultats expérimentaux d'apparence paradoxale, et celle des organes parasympathiques ou paraganglions, que leur structure et leur origine embryologique rapprochent étroitement de la médullaire surrénale.

L'étude des fonctions des capsules est faite dans la deuxième partie du livre; c'est ainsi qu'une place importante a été réservée à la description de l'insuffisance surrénale expérimentale, à l'exposé des effets généraux et spéciaux des extraits surrénaux. L'action de ceux-ci et de l'adrénaline sur l'appareil circulatoire nous a conduits directement à l'étude de l'athérome expérimental, dont nous avons discuté successivement les lésions et le mécanisme pathogénique. Puis, ont été envisagées la fonction pigmentaire et enfin la fonction antitoxique des surrénales, ce dernier chapitre mettant bien en évidence le rôle de ces glandes dans la défense de l'organisme.

Figures extraites de **Glandes surrénales et Organes chromaffines**



Substance corticale de la surrénale de l'homme.

Corpuscules chromaffines périaortiques (*c. ch.*) et organe de Zuckerkandl (*o. z.*) chez le fœtus humain

L'hypertrophie du cœur après injections répétées d'adrénaline (lapin ; A. cœur normal)

Embolies microbiennes à l'intérieur des vaisseaux de la substance corticale

Surrénalite chronique. Formation adénomateuse avec foyers hémorragiques



Les deux autres parties du volume sont consacrées à la Pathologie des capsules, l'une plus spécialement à l'anatomie pathologique générale, l'autre à la description des syndromes surrénaux.

Nous avons étudié successivement les atrophies, les hypertrophies, les dégénérescences des glandes surrénales ; les troubles circulatoires et les lésions vasculaires qui peuvent s'y produire. Un Chapitre important a été réservé à leurs altérations inflammatoires, aux surrénalites aiguës et chroniques, aux surrénalites spécifiques, c'est-à-dire déterminées par la tuberculose, la syphilis, les mycoses, etc. Enfin un dernier a trait à l'étude des tumeurs des glandes surrénales et de leurs formations aberrantes : il constitue une mise au point originale de cette question, encore très mal connue, et dans laquelle nous avons cherché à apporter quelque clarté.

Après avoir consacré plusieurs pages à la sémiologie générale de l'insuffisance capsulaire, nous avons donné une classification en même temps qu'une description d'ensemble des syndromes surrénaux, les uns syndromes d'insuffisance, les autres syndromes d'hyperactivité. Ainsi a-t-il été possible, après cette sorte de coup d'œil jeté sur toute la palhologie capsulaire, d'aborder successivement l'étude particulière des manifestations symptomatiques et des lormes cliniques spéciales par lesquelles se manifestent en pathologie les altérations surrénales. Nous citerons ainsi plusieurs chapitres particulièrement intéressants pour le médecin et tout d'uctualité : les syndromes surrénaux au cours des infections et des intoxications aiguës, au cours des infections et des intoxications chroniques, la participation du système surrénal dans les syndromes pluriglandulaires, etc. Nous devons également attirer l'attention sur les pages consacrées à une question qui n'avait pas encore été envisagée avec détail, celle des surrénales en Médecine Légale et où se trouvent discutés un série de points utiles à bien connaître et d'application pratique : mort subite et lésions surrénales, la responsabilité médicale, les accidents du travail dans leurs rapports avec les altérations capsulaires, la docimasie surrénale, etc. L'ouvrage se termine enfin par un Chapitre de thérapeutique générale, dans lequel une large place est faite à l'opothérapie surrénale : quand peut-on et doit-on y recourir, sous quelle de ses formes faut-il la prescrire, quels sont les avantages, les inconvénients de cette médication et quels résultats est-on en droit d'en attendre

Faisons remarquer, enlin, que dans ce livre il est nombre d'études originales, d'aperçus nouveaux, qu'il nous a été possible de mettre en lumière et de mener à bien grâce aux travaux et aux documents que nous avons réunis depuis plusieurs années sur ce sujet.

Action hémolytique de l'adrénaline (145)
Transformation du pigment sanguin en pigment biliaire sous l'influence de l'adrénaline (144)

Voir l'analyse de ces études au Chapitre : *l'hémolyse et les ictères hémolytiques.*

Recherches sur la glycosurie adrénalique ; sa valeur chez les diabétiques (151)

Dans une série de recherches sur la glycosurie adrénalique et sur sa valeur chez les diabétiques nous avons montré que, chez de tels malades, débarrassés de leur glycosurie par un régime et un traitement appropriés, l'injection d'adrénaline produit pendant deux à quatre jours une émission de sucre qui peut atteindre en totalité 60 à 100 gr., et pour une émission journalière, 20 à 30 gr. Or, chez un individu sain l'injection d'adrénaline à dose même plus élevée entraine une glycosurie dont la durée n'excède guère 24 heures et la valeur 4 à 5 gr. de glucose. D'autre part, chez ces diabétiques, l'étude de la courbe de tolérance pour les hydrates de carbone montre que, sous l'influence de l'injection d'adrénaline, se manifeste une notable diminution de cette tolérance, d'ailleurs passagère. Ces notions prouvent donc que, même en faible quantité, le produit de sécrétion des surrénales est capable d'entraîner une glycosurie marquée et prolongée chez des sujets présentant une disposition maximum pour le diabète.

HYPOPHYSE

L'Hypophyse. Physiologie et Pathologie (131)

Dans ce mémoire, présenté au concours de l'Académie de Médecine en 1910 (sur question posée) et récompensé par elle, se trouvent exposées une série de recherches, dont plusieurs sont encore inédites, et qui concernent la physiologie, l'anatomie pathologique et la pathologie de l'hypophyse ; ce travail, qui compte plus de 300 pages, est illustré de 90 figures originales.

La médication hypophysaire en obstétrique. Recherches cliniques et expérimentales (141-142)

Se basant sur la propriété que possède l'extrait hypophysaire de stimuler les contractions de certains organes à musculature lisse, la vessie et l'uté-

rus en particulier, Hoflbauer en 1911, et à sa suite plusieurs cliniciens allemands et anglais ont fait appel à la médication hypophysaire en obstétrique, et ont cru trouver en elle un stimulant pour ainsi dire spécifique de la contraction utérine, quand se manifeste l'insuffisance du muscle utérin.

Dès les premières observations publiées par Hoflbauer, nous avons, avec M. Spire, institué une série de recherches, les premières poursuivies en France à ce sujet.

Si, expérimentalement, on peut produire par injection dans la circulation générale ou par instillation locale d'extrait hypophysaire des contractions de l'utérus de la lapine vierge ou gravide, par contre, en clinique, les résultats que nous avons observés sont loin d'être en accord avec les nombreux et extraordinaires succès publiés par les auteurs allemands.

Certes, les effets enregistrés ne sont pas négligeables et confirment les notions acquises par l'expérimentation : par exemple, sous l'influence de l'extrait hypophysaire nous avons pu constater dans trois cas une reprise ou une augmentation de l'énergie de la contraction utérine. Trois fois ce médicament se montra doué d'une action efficace sur la musculature vésicale et provoqua la miction spontanée impossible auparavant. Mais, dans sept cas, son effet ne se manifesta pas ; par conséquent, si l'extrait hypophysaire peut rendre quelque service en obstétrique, on n'est cependant pas autorisé à conclure qu'il constitue une médication de premier ordre ne fournissant presque que des succès.

Nos conclusions ont été, d'ailleurs, confirmées par les recherches des cliniciens français qui, ultérieurement, ont étudié cette question.

THYROÏDE — THYMUS ET PARATHYROÏDES

L'Opothérapis thyroïdienne (140)

Cette étude, faite en collaboration avec le professeur agrégé Castaigne, constitue une mise au point de la question de l'opothérapie thyroïdienne. Nous avons successivement envisagé, en faisant appel aux documents existants et à nos travaux personnels, la technique et la posologie de cette opothérapie, son mode d'application suivant chaque cas ; un paragraphe particulier a été consacré à l'étude et à la critique des faits concernant les inconvénients et les accidents du traitement thyroïdien. La partie la plus importante du travail a trait aux indications et résultats thérapeutiques de cette opothérapie qu'il est possible d'utiliser soit à titre de médi-

cation substitutive, soit comme médication symptomatique. Une place a été faite, enfin, à l'exposé de la méthode thérapeutique antithyroïdienne, capable, sous ses formes variées, de rendre des services dans le traitement des goitres exophtalmiques.

Les conceptions nouvelles sur la pathogénie du goitre exophtalmique (168)

On peut, aujourd'hui, exposer les théories pathogéniques du goitre exophtalmique en les répartissant en deux catégories principales, dont la seconde est, de beaucoup, la plus importante : théories nerveuses et théories glandulaires.

Après avoir exposé et discuté la théorie sympathique qui représente actuellement la seule théorie nerveuse qu'il soit possible de soutenir, nous avons envisagé et critiqué successivement les diverses théories glandulaires : thyro-génitale, thyro-hypophysaire, thyro-thymique, thyro-surrénale, enfin thyroïdienne simple L'étude de ces diverses théories pathogéniques du goitre exophtalmique conduit, en effet, en dernière analyse, à considérer comme principal le rôle de la perturbation thyroïdienne, que peut précéder ou à laquelle peut s'adjoindre un trouble fonctionnel d'une autre glande. La théorie thyroïdienne doit être elle-même envisagée de deux façons différentes, des arguments existant en faveur de l'une et l'autre conception, de l'hyperthyroïdie et de la dysthyroïdie.

En somme, on ne peut encore aujourd'hui tirer de conclusion certaine et fixer au goitre exophtalmique une origine précise, nettement établie. Les nombreux documents qu'on peut réunir actuellement sur cette question prouvent que la genèse de ce syndrome n'est pas aussi limitée qu'on le croyait, il y a quelques années encore, qu'elle n'est pas univoque. Si la thyroïde intervient en dernière analyse soit par exagération, soit par adultération de sa sécrétion normale, le primum movens de ce trouble fonctionnel paraît variable et peut suivant les cas résider dans l'ultération primitive de l'une ou l'autre des diverses glandes à sécrétion interne dont l'anatomie, l'expérimentation et la clinique prouvent à ce sujet le rôle manifeste.

Ces notions ont leur importance au point de vue du traitement puisqu'elles engagent à orienter les procédés thérapeutiques médicaux et chirurgicaux d'une part vers la thyroïde elle-même, d'autre part, lorsqu'il est possible de la déceler, vers la cause qui en a de prime abord troublé le fonctionnement normal.

L'Opothérapie thymique et parathyroïdienne (148)

Avec MM. Castaigne et Gouraud, nous avons exposé les deux questions de l'opothérapie thymique et de l'opothérapie parathyroïdienne.

L'état de nos connaissances ne permettant pas encore de conclure à l'existence d'un syndrome d'insuffisance thymique, ce sont bien plutôt les notions que l'on possède sur la structure, sur l'évolution anatomique, sur les fonctions du thymus, qui constituent la base principale des applications de cette opothérapie. Après avoir envisagé les formes différentes sous lesquelles on peut la prescrire, puis ses principales indications, nous avons exposé les résultats qu'elle a fournis dans les dystrophies infantiles, dans les anémies, dans les affections thyroïdiennes, etc...

Le champ d'application de l'opothérapie parathyroïdienne est encore bien restreint : nous avons insisté sur la technique et la posologie, jusque là encore mal déterminée, de cette médication, puis nous avons montré les effets utiles qu'on peut retirer de son emploi tout d'abord dans l'insuffisance thyro-parathyroïdienne, puis dans le goitre exophtalmique et dans une série de syndromes tels que tétanie, éclampsie, épilepsie, maladie de Parkinson, toutes affections dans lesquelles cette médication nous a fourni ainsi qu'à divers auteurs des améliorations souvent nullement négligeables.

En ce qui concerne le **Rein**, nous avons pu mettre en évidence l'existence d'une albuminurie particulière, la *globinurie*, dont on trouvera l'étude au chapitre « *hémolyse et ictères hémolytiques* ». En effet, cette globinurie n'est pas l'indice d'une lésion renale, mais d'origine sanguine, elle constitue la résultante des processus hémolytiques.

II

L'HÉMOLYSE ET LES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CLINIQUE, THÉRAPEUTIQUE

Dans ce chapitre se trouvent résumés les travaux concernant la question, toute d'actualité, de l'hémolyse et des ictères hémolytiques.

Parmi eux, il en est certains, dont nous signalerons l'originalité et l'importance : nous avons montré que l'adrénaline, en plus d'un pouvoir hémolytique notable, est capable de transformer, *in vitro*, le pigment sanguin en pigment biliaire, ce fait étant particulièrement intéressant, tant au point de vue de la physiologie générale que de la pathologie puisqu'il fournit la démonstration la plus remarquable de l'origine sanguine du pigment biliaire. Par une méthode thérapeutique appropriée, la radiothérapie spléaique, il nous a été possible d'entrainer la guérison complète et durable de deux malades atteints d'ictère hémolytique congénital ce que n'ont pu faire les traitements médicaux utilisés jusqu'ici. Enfin la mise en évidence et l'étude de la globinurie, albuminurie qui trouve son origine dans les processus de destruction de l'hémoglobine, c'est-à-dire dans le sang et non dans le rein, constitue encore une partie originale de ces diverses recherches.

Sur le mécanisme de l'action hémolytique de la toluylène-diamine Rôle du foie et de la rate (146)

L'accord n'est pas fait sur le mécanisme par lequel la toluylène-diamine entraine la destruction des globules rouges. Si les uns, avec M. Widal,

considèrent que ce poison est hémolytique *in vitro* comme *in vivo* par lui-même, les autres, avec M. Gilbert et ses élèves pensent que c'est bien plutôt dans l'excitation du pouvoir hémolytique de la rate qu'il faut chercher l'origine de cette hémolyse.

D'une série de recherches expérimentales faites à ce sujet, j'ai pu conclure que :

1) *In vitro*, la toluylène-diamine est capable de détruire tes globules rouges ; mais des quantités assez fortes de cette substance sont nécessaires pour que la destruction soit rapide et totale (0 gr. 10 de substance dans 10 cc. de NaCl à 7/1000 et 6 gouttes d'émulsion de globules rouges, par exemple, qui sont hémolysés entièrement, en deux heures à l'étuve 37°).

2) *In vivo*, la toluylène-diamine produit de l'hémoglobinémie, en dehors de toute intervention possible du foie et de la rate. Cette conclusion est basée sur une série d'expériences très nettes, placées à l'abri de toute critique et poursuivies grâce à une technique particulière (circulation dans la patte postérieure d'un animal vivant, hémolyse locale).

3) La résistance des hématies soumises à l'action de la toluylène-diamine avant teur hémolyse, est presque normale. Mais si l'on fait agir sur elles et sur des globules rouges témoins (de la même prise de sang) des extraits de rate et de foie, les premières sont rapidement hémolysées tandis que les globules témoins sont encore intacts.

La toluylène-diamine, en plus de l'*hémolyse directe* qu'elle entraîne elle-même, semble donc capable vis-à-vis des globules qu'elle parait épargner, d'une sorte de *préparation à l'action hémolytique secondaire* non seulement *de la rate* mais également du *foie*, cette dernière conclusion confirmant certains faits établis par MM. Gilbert, Chabrol et Bénard.

Action hémolytique de l'adrénaline (145)

En suivant une technique identique à celle que nous avions utilisée pour l'étude de la toluylène-diamine, nous avons établi que :

1) L'adrénaline possède, *in vitro*, un pouvoir hémolytique manifeste, déjà net au 1/20e de milligramme ;

2) L'injection d'adrénaline est capable de faire apparaître, *in vivo*, au bout de quelques heures, un certain degré d'hémoglobinémie, en dehors de toute intervention possible de la rate et du foie ;

3° L'adrénaline, en plus de son action hémolysante directe, place les hématies dans un état de moindre résistance vis-à-vis des extraits de rate et de foie qui les détruisent plus complètement et plus vite que des globules rouges témoins ;

4° Des injections répétées d'adrénaline sont capables de produire l'apparition, chez le lapin, d'un véritable *syndrome hémolytique*, caractérisé par l'anémie, l'anisocytose, les hématies granuleuses, la présence de pigments biliaires dans les urines.

Transformation du pigment sanguin en pigment biliaire sous l'influence de l'adrénaline (144)

En faisant agir de l'adrénaline sur la matière colorante du sang provenant de globules laqués dans l'eau distillée, on voit se produire du pigment biliaire caractérisé par ses réactions essentielles ; l'examen spectroscopique permet, de plus, de suivre quelques stades successifs de cette évolution, stades qu'on peut répartir en deux catégories principales.

Tout d'abord, l'étude des spectres d'absorption et l'action des agents réducteurs montrent le pigment à divers stades de transformation, mais encore à l'état de pigment sanguin ferrugineux ; ensuite les agents réducteurs les plus sensibles (hydrosulfite de soude) restent sans effet ; le pigment a perdu son fer, s'achemine ou est arrivé au stade de pigment biliaire comme le prouvent les caractéristiques chimiques.

En effet, le liquide devenu opaque puis noirâtre renferme de la matière colorante biliaire, comme le prouvent les réactions principales positives ; d'autre part il a été possible d'extraire ces pigments biliaires et d'obtenir une solution alcoolique de biliverdine. Enfin on peut mettre en évidence, par centrifugation, la présence d'un dépôt de granulations qui fournissent les réactions caractéristiques du fer.

Nous avons établi également les conditions qui semblent nécessaires à cette transformation du pigment sanguin en pigment biliaire par l'adrénaline.

On conçoit l'intérêt que présentent ces recherches pour la physiologie, comme pour la pathologie, si l'on songe surtout que l'adrénaline est une substance secrétée par une des glandes importantes de l'économie. Enfin on en doit rapprocher la possibilité, comme nous l'avons dit précédemment, de produire chez l'animal, par injections répétées d'adrénaline, un véritable ictère hémolytique.

Étude sur les rapports de la rate, de l'ictère et de la fragilité globulaire (139)

Nous avons montré que chez des malades atteints de splénomégalie, on peut constater, dans certains cas, l'existence d'un syndrome hémolytique avec fragilité globulaire manifeste. Ce syndrome, *existant seul ou compli-*

quant un état pathologique antérieur, peut persister, s'accompagner ultérieurement d'ictère plus ou moins passager. Il peut s'atténuer ou même disparaître en même temps que diminue la splénomégalie et, par là même, l'activité splénique. Ces données plaident donc en faveur de l'existence de *splénomégalies hémolysantes simples*, ou pouvant s'accompagner d'ictères, c'est-à-dire de *splénomégalies hémolysantes ictérogènes*.

Recherches sur la résistance globulaire après anesthésie au chloroforme et à l'éther (133)

Après plusieurs auteurs, nous avons étudié les effets hémolytiques produits *in vitro* et *in vivo* par les anesthésiques : chez l'homme, dans 80 % des cas environ, nous avons constaté des modifications de la résistance globulaire qui est diminuée, de l'urobilinurie plus ou moins marquée. Nous avons établi que le chloroforme semblait, à ce point de vue, plus toxique que l'éther, et que la fragilité antérieure des hématies pouvait (surtout dans le cas d'anesthésie un peu longue) prédisposer à ces accidents, à un ictère hémolytique plus accentué.

Étude d'un cas d'ictère hémolytique congénital (134)

Etude clinique détaillée d'un cas d'ictère hémolytique congénital typique et mise en évidence des rapports que peut présenter cette affection avec les antécédents cholémiques et la cholémie familiale, qui se retrouvaient avec une particulière netteté dans l'histoire de la malade.

Ankylostomose et ictère hémolytique acquis. Recherches anatomo-pathologiques (172)

De cet étude se dégagent les faits suivants : au point de vue *étiologique*, chez un malade atteint d'*ankylostomose*, à une première période d'anémie due au parasite, s'est substituée, après disparition de celui-ci et d'une façon subintrante, une deuxième période de déglobulisation plus intense, mortelle, relevant de l'action combinée d'ulcérations, d'hémorragies, de toxi-infections intestinales.

Au point de vue *clinique*, il s'agit d'*ictère hémolytique acquis*, nettement caractérisé par la fragilité globulaire, l'auto-agglutination, la mégalosplénie, l'urobilinurie, etc.

Les recherches *anatomo-pathologiques* montrent l'existence d'ulcérations intestinales chroniques banales et l'infiltration pigmentaire générale. La

splénomégalie s'accompagne de congestion des cordons et de macrophagie pigmentaire surtout marquée dans les sinus. On trouve tous les signes d'une hypertrophie passive de la rate par hémolyse secondaire. Dans le foie, en même temps qu'une pigmentation abondante des travées cellulaires, il y a une réaction lymphocytaire marquée dans les espaces portes, de l'hypercholie pigmentaire. Le lobule est inaltéré.

Le pouvoir hémolytique des champignons (154)

Plusieurs intoxications à la suite d'ingestion de champignons s'étant produites dans notre région, nous avons été conduits par l'examen du sang à considérer l'ictère présenté par quelques-uns des malades comme relevant d'une *origine hémolytique*. Ces constatations nous ont engagés à poursuivre des recherches sur le pouvoir destructif du sang que peuvent posséder les extraits de certains champignons. Nous avons établi que, en dehors de l'*Amanita Phalloides Fr.*, non seulement certains champignons dits toxiques, mais également d'autres considérés comme plus ou moins comestibles exercent une action hémolysante ; que des espèces non hémolysantes, lorsque le champignon est jeune et frais, peuvent le devenir par vieillissement.

De cette série de recherches, *in vitro* et *in vivo*, découlent des conclusions intéressantes au point de vue prophylactique (ce pouvoir hémolysant subissant une atténuation dans certaines conditions que nous avons étudiées) et au point de vue thérapeutique.

Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinémie ; effet du traitement par la cholestérine (160)

Il n'est que quelques observations dans lesquelles on ait pu mettre en évidence, au cours d'un ictère hémolytique, la fragilité globulaire et la présence d'une hémolysine libre dans le sérum. Chez le malade dont nous avons rapporté l'histoire se trouvaient réunies : d'une part, la fragilité globulaire, l'anémie, la réaction granuleuse, la splénomégalie et l'évolution même de l'ictère hémolytique congénital ; d'autre part la caractéristique d'un ictère hémolysinique, à savoir la présence dans le sérum d'une hémolysine active, particulièrement vis-à-vis des globules rouges du malade lui-même. Nous avons cherché à fournir la pathogénie de ce syndrome hémolysinique et également étudié les effets produits sur lui par la cholestérine.

Après avoir montré comment et pourquoi le traitement cholestérinique

peut-être indiqué dans l'ictère hémolytique, nous avons exposé et discuté les résultats thérapeutiques qu'il a produits chez ce malade : amélioration notable, caractérisée par la diminution de l'ictère, de l'anémie, l augmentation de la résistance globulaire et la disparition complète des hémolysiaes, le relèvement du poids (gain de 3 kilogs en 2 mois).

Chlorure de calcium et résistance globulaire (143)

Dans une série de recherches concernant l'action du chlorure de calcium dans les syndromes hémolytiques, nous avons établi tout d'abord que cette substance était capable de produire. *in vitro* comme *in vivo*, une augmentation très nette de la résistance des hématies. D'autre part, dans divers états pathologiques s'accompagnant de fragilité des hématies, cette action se manifeste également. Chez quatre malades atteints de néphrite avec fragilité globulaire ($H_1 = 54$, 60, 60, 62), le séjour à l'étuve des globules dans du chlorure de calcium a ramené 2 fois à 48 et 52 le chiffre de l'hémolyse initiale, cependant que le chiffre de l'hémolyse totale redevenait normal = 30 (chiffre primitif = 34). Dans les autres cas, aucune modification sensible ne se produisit, sinon cette même augmentation de résistance à l'hémolyse totale. En somme, ces malades traités par le chlorure de calcium, à raison de 4 grammes par jour, présentèrent tous une amélioration persistante de la résistance des hématies.

De même, nos expériences prouvent que chez l'animal et chez l'homme le calcium peut être utilisé avec avantage contre des agents hémolytiques tels que le chloroforme, l'éther, divers autres gaz toxiques. Ainsi se trouve établie l'indication d'utiliser, de façon pour ainsi dire préventive, le chlorure de calcium pour lutter contre la destruction globulaire qu'entraînent les anesthésiques ; une série d'applications heureuses de cette méthode thérapeutique a confirmé ces conclusions.

Le traitement de l'ictère hémolytique congénital par la radiothérapie splénique (162-164)

Ayant constaté, au cours de l'ictère hémolytique congénital, le peu d'efficacité des méthodes thérapeutiques habituellement utilisées, nous avons songé, en nous basant sur certaines de nos recherches cliniques et expérimentales, à utiliser une nouvelle thérapeutique, la radiothérapie splénique. Nous avons montré par les observations de deux malades suivies pendant plus de deux années, que la radiothérapie pouvait produire dans l'ictère

hémolytique congénital une amélioration du syndrome telle qu'elle équivaut presque à la guérison.

Dans le premier cas, au bout de huit mois de traitement (soit après 80 séances environ), le nombre des globules rouges passait de 2 millions à 4 millions ; la fragilité globulaire, très intense auparavant, avait presque complètement disparu puisqu'elle était passée de $H_1 = 83$ et $H_2 = 34$ à $H_1 = 50$ et $H_2 = 28$. La coagulation du sang était redevenue normale ; l'ictère, l'urobilinurie avaient entièrement cessé. Bref, ces diverses transformations s'accompagnaient d'une remarquable amélioration de l'état général, et, fait important, cet état persiste depuis plus de quatorze mois.

Dans la seconde observation, nous avons pu suivre également les différentes phases d'une atténuation progressive du syndrome hémolytique, si bien qu'au bout de sept à huit mois de traitement, la résistance globulaire très diminuée ($H_1 = 68$ et $H_2 = 48$) était normale ($H_1 = 48$ et $H_2 = 32$) ; le chiffre des globules rouges, de 2.900.000 était passé à 4.300.000 ; l'ictère n'était plus qu'à peine perceptible et la rate avait considérablement diminué de volume. Ici encore les effets observés sont des plus favorables ; l'amélioration est persistante, puisque, sans traitement, elle se maintient depuis six mois.

Bien que peu nombreux encore, ces résultats thérapeutiques offrent un certain intérêt : non seulement parce qu'ils sont manifestes et durables, mais aussi parce qu'ils prouvent l'efficacité d'une méthode tendant à diminuer l'activité splénique. C'est là, d'ailleurs, une question que nous avons longuement envisagé en discutant sur le mécanisme par lequel ces améliorations remarquables peuvent se produire. En dernière analyse, nous avons pu conclure que ces faits apportaient de nouveaux arguments en faveur de l'origine splénique de l'ictère hémolytique congénital.

Le traitement des ictères hémolytiques (165)

Cette étude est une mise au point de la question du traitement des ictères hémolytiques ; nous y avons joint les quelques faits cliniques et expérimentaux que nous avons observés à ce sujet depuis près de trois années.

Nous avons successivement envisagé le traitement des ictères acquis, puis de l'ictère hémolytique congénital ; montré l'intérêt d'une thérapeutique qui peut être quelquefois pathogénique, mais n'est le plus souvent que symptomatique. Dans ce dernier cas, on doit se proposer de satisfaire à deux indications : augmenter la résistance des globules rouges, et lutter d'autre part contre l'anémie progressive qu'entraîne l'hémolyse exagérée ; nous avons passé en revue les différentes médications capables d'être utili-

sées à ces deux points de vue. Cette étude se termine par l'exposé et la critique du traitement chirurgical, la splénectomie, qui semble devoir être avantageusement remplacé, en ce qui concerne du moins l'ictère hémolytique congénital, par la radiothérapie splénique.

Recherches sur le traitement des états hémorragiques et anémiques par le sérum hémopoiétique (156)

Nous avons étudié l'action du sérum hémopoiétique (sérum de cheval obtenu par la méthode de Carnot) chez 40 anémiques, en envisageant les modifications survenues dans le nombre des globules rouges, le taux de l'hémoglobine, la coagulation du sang, la résistance globulaire.

Le sérum produit un relèvement notable du nombre des globules rouges dans la plupart des cas d'anémies secondaires aux infections aiguës et chroniques, aux altérations du tube digestif (hormis le cancer) ; plus rarement dans l'anémie pernicieuse ; l'amélioration a été nette dans l'ictère hémolytique ; dans la chlorose, elle a été le plus souvent passagère.

La résistance globulaire n'est pas, en général, modifiée par ce traitement ; la rapidité de coagulation du sang augmente fréquemment, enfin on peut noter (surtout dans le cas d'anémie du début de la tuberculose) une stimulation des échanges.

Nous avons signalé l'existence d'accidents sériques dus au sérum et discuté enfin de son meilleur mode de prescription.

Les albuminuries d'origine hémolytique

Dans certaines circonstances, au cours de divers états pathologiques s'accompagnant de destruction globulaire, on peut mettre en évidence dans l'urine des quantités, en général assez faibles, d'albumine. Frappé de ce fait, nous avons étudié de plus près cette albumine et les constatations chimiques que nous avons pu faire nous ont permis d'établir qu'il s'agissait là souvent d'une *albumine particulière* que ses réactions permettent d'identifier à la *globine*.

On conçoit tout l'intérêt que présente l'étude de cette albumine d'origine sanguine et l'on entrevoit les modifications que celle-ci peut apporter aux idées actuelles sur les albuminuries et sur la pathologie générale du rein.

Nous avons donc jugé intéressant de poursuivre à ce sujet d'une façon méthodique, une série de recherches cliniques, chimiques et expérimentales : certains faits sont, dès aujourd'hui, nettement précisés.

Recherche, caractérisation de la globine dans les urines. — Sa différenciation d'avec les autres albumines urinaires (150-169)

Au cours de destructions globulaires, la décomposition de l'hémoglobine libérée du stroma globulaire ne met pas seulement en liberté du pigment, l'*hématine*, mais également un *noyau albumineux*, la *globine* (pour 100 d'hémoglobine on a : 4,5 d'hématine et 94 de globine) ; cette albumine particulière se différencie nettement, par son origine et par ses réactions, des albumines du sérum et de la globuline constituant le stroma des globules rouges.

Quelques cas d'albuminurie dans lesquelles on a pu penser à la globine ont été signalés par Ville et Derrien, von Decastello, Austin, Cavazzani, Halliburton.

Nos recherches peuvent se grouper sous trois chefs principaux :

I. — Etude de la globine en solution aqueuse et application de ses réactions à une urine additionnée de cette solution de globine.

II. — Caractérisation et différenciation de la globine dans les urines d'animaux ayant reçu des injections de cette matière albuminoïde.

III. — Caractérisation et différenciation de la globine, dans l'urine renfermant d'autres albumines.

Nous ne pouvons donner qu'une idée générale des très nombreuses recherches chimiques que nous avons faites à ce sujet avec M. Robert, agrégé de Chimie.

Par des réactions simples et pratiques, il est possible de mettre en évidence la globinurie et de caractériser ainsi une de ces albumines acéto-solubles sur la nature et la valeur desquelles on se trouve encore peu fixé.

L'acéto-solubilité de la globine suffit déjà à attirer l'attention sur sa présence possible dans l'urine. La solubilité par l'acide nitrique à chaud (proportion de un dixième) et la reprécipitabilité à froid, la réaction de Heller et de Grimber (acide citrique) positives toutes deux, enfin un louche par le phosphate de soude constituent un ensemble de faits qui plaident fortement en faveur de la globine. Pour confirmer ces premiers résultats, on peut *isoler* de l'urine cette matière albuminoïde ; soit précipiter par l'alcool, centrifuger, puis redissoudre le précipité dans l'eau légèrement alcalinisée par la potasse ou mieux faiblement acidulée par l'acide acétique. Les réactions spéciales de la globine en solution aqueuse et en particulier de l'ammoniaque étant positives permettent alors d'affirmer sa présence.

Lorsqu'elle est accompagnée d'autres albumines urinaires, une technique particulière, que nous avons établie, doit être suivie ; par notre méthode,

nous avons pu isoler et caractériser la globine non seulement dans des urines renfermant des albumines du sérum et de la globine par nous introduite, mais encore dans les urines d'animaux ayant reçu des injections de cette matière albuminoïde. Enfin, dans plusieurs cas pathologiques, nous avons pu suivre avec succès cette technique et démontrer ainsi l'existence de la globinurie.

Etude clinique et expérimentale de la globinurie (149-170)

A la suite de nos recherches expérimentales sur la globine, et grâce à nos méthodes de caractérisation et de différenciation de cette albumine, il nous a été possible de suivre, en clinique, plusieurs cas de globinurie, et de reproduire, chez l'animal, ce syndrome observé chez l'homme.

1) D'une façon générale, nous avons décelé la présence de la globine dans les urines au cours d'états qui se caractérisent par une destruction assez importante des globules rouges. On conçoit d'ailleurs que, dans ces cas, une quantité anormale de globine, provenant de la dissociation de l'hémoglobine, soit mise en circulation dans l'organisme. Si les organes chargés de capter et de modifier cette globule libre se montrent insuffisants à leur tâche, et plutôt si la quantité de globine se trouve brusquement assez considérable, on s'explique que celle-ci puisse être rejetée de l'organisme et apparaisse dans les urines.

Nous avons observé la globinurie dans deux cas d'ictère hémolytique congénital (au moment des poussées aigues avec fortes destructions globulaires), dans un cas d'ictère hémolytique acquis, chez un sujet atteint d'anémie intense (2 millions d'hématies), de cause indéterminée, mais aujourd'hui guéri.

Nous avons noté également le passage de la globine dans les urines chez un homme intoxiqué par l'oxyde de carbone, et à la première phase de l'hémoglobinurie paroxystique (en l'absence de toute hémoglobinurie).

2) Dans ces divers cas, nous avons pu nous rendre compte que la quantité de globine était toujours faible, variant de 5 à 15 centigrammes. Quand cette globinurie est passagère, d'une durée moyenne de deux à trois jours (intoxication oxycarbonée par exemple) on a généralement affaire qu'à de la *globinurie simple*.

Lorsque, au contraire, son élimination persiste plus longtemps, à la globine s'ajoutent bientôt des albumines du sérum (albuminurie vraie), ce fait constituant l'indice d'une irritation rénale due au passage de la globine. Alors même que la globinurie a cessé, l'albuminurie vraie peut persister, mais nous l'avons toujours vu céder plus ou moins rapidement.

Nous avons observé ces faits avec une netteté toute particulière dans le cas d'un malade atteint d'anémie intense (indiqué précédemmont). Chez lui, la globinurie persista simplo pendant quinze jours environ, puis se compliqua d'albuminurie vraie, celle-ci n'ayant entièrement disparu qu'au bout de trois mois alors que la déglobulisation avait cessé depuis un certain temps déjà.

Nous avons vu la globinurie, surtout lorsqu'elle dure, s'accompagner d'urobilinurie.

3) Ces faits cliniques sont parfaitement en accord avec les résultats de l'expérimentation. En effet, chez l'animal, par injection intra-veineuse de globine, à plus ou moins forte dose et pendant un temps plus ou moins prolongé, on peut observer la globinurie simple, la globinurie avec albuminurie vraie, et l'albuminurie vraie persistante même après cessation des injections de globino.

4) L'ensemble do nos recherches chimiques, expérimentales et cliniques confirme, en somme, l'existance d'une *albuminurie d'origine sanguine*, la globinurie, pouvant ello-même engendrer, par son passage à travers le rein, une albuminurie vraie. La connaissance et la détermination do cette globinurie sont importantes au point de vue du diagnostic, du pronostic et du traitement, différents en effet de ceux quo comporte la constatation d'une albuminurie vraie.

III

RECHERCHES

SUR LE

DIABÈTE ET LES GLYCOSURIES

Nous avons poursuivi sur le diabète une série de recherches cliniques ét expérimentales qui nous ont permis de mettre en évidence plusieurs faits nouveaux, et d'élucider la pathogénie, encore mal connue, de certaines complications de cette affection, en particulier des troubles de la fonction génitale, de la fragilité osseuse, etc.

Il est difficile de produire, chez l'animal, un diabète durable ; de plus, l'ablation d'organes, du pancréas, par exemple, est capable d'entrainer des réactions d'autres glandes qui peuvent fausser les résultats obtenus. Nous avons donc cherché, par une autre méthode, à produire l'hyperglycémie et la glycosurie, et à mettre ainsi en évidence les effets que produit, à elle seule, la présence, dans l'organisme, d'une quantité anormale de sucre. De la sorte, il a été possible de reproduire, chez l'animal, une série de manifestations pathologiques identiques à celles qu'on rencontre au cours du diabète chez l'homme : pleurésies, ascites sucrées, fractures spontanées, altérations des glandes génitales, acidose, etc.

L'hyperglycémie expérimentale

Peu de recherches ont été faites sur les effets de l'hyperglycémie prolongée chez l'animal : Kossa, Lucibelli, dans les essais qu'ils ont tentés à ce sujet, ont constaté quelques faits intéressants, mais la mort rapide des animaux ne leur a pas permis de poursuivre longuement leurs études.

Pour arriver à produire une augmentation de la quantité de sucre en circulation et, par là même, la glycosurie, deux procédés pouvaient être utilisés : l'*injection* et l'*ingestion* de solutions sucrées. Après quelques essais

chez le lapin, nous avons pu nous convaincre que, malgré les plus minutieuses précautions d'asepsie, il était impossible de prolonger pendant longtemps les injections intra-veineuses ou sous-cutanées. Nous nous sommes donc adressés à l'ingestion et très rapidement, à l'aide d'une sonde appropriée, il a été possible de faire ingérer aux lapins tous les deux jours, pendant un temps qui a varié de 1 à 3 mois, une dose de sucre telle qu'elle entraînait pendant plusieurs heures une glycosurie manifeste. Les animaux ont ubsorbé ainsi en totalité des quantités de glucose, variant de 250 à 1.000 grammes. Ils étaient accompagnés de témoins de même portée, placés dans des conditions d'habitat et de nutrition absolument identiques.

Modifications de la nutrition générale sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale (161)

Les variations de poids des animaux en expérience permettent de saisir les modifications survenues dans la nutrition générale sous l'influence de l'hyperglycémie prolongée.

Une *première phase* très courte, pendant laquelle il y a *diminution de poids*, peut être considérée comme une phase d'accoutumance ; l'organisme est surpris par l'introduction du sucre ; puis il s'adapte, et, dans une *deuxième phase*, non seulement il y a tolérance, mais sans doute utilisation du sucre, manifestée par un *accroissement rapide* qui amène l'animal en expérience à atteindre le poids du témoin et le plus souvent à le dépasser. Pendant ces deux périodes la quantité de sucre rejetée est assez faible. Dans une *troisième phase* le poids fléchit, l'intolérance de l'organisme se manifeste ; à ce moment on constate des signes de dénutrition, l'augmentation de la glycosurie, l'ammoniurie ; dans une période ultime où la diminution du poids s'accentue davantage, se manifestent des phénomènes toxiques et mortels dus à l'acidose.

Ces troubles de la nutrition se manifestent non seulement chez le lapin adulte mais, plus encore, chez le lapin jeune ; en effet, la croissance de celui-ci est considérablement retardée, fait qui correspond d'ailleurs à ce qu'on observe chez l'enfant atteint de diabète.

Hyperglycémie expérimentale et diurèse (163)

Alors que l'injection intraveineuse de sucre détermine la polyurie, l'ingestion d'une quantité de glucose ou de saccharose suffisante pour

réaliser une hyperglycémie certaine provoque toujours, chez le lapin, une diminution de la diurèse, où l'alimentation est hors de cause et sans qu'il y ait élimination compensatrice d'eau par les fèces. Ce phénomène s'atténue à mesure que l'on prolonge l'expérience jusqu'au moment où l'ingestion de sucre provoque, comme l'injection intra-veineuse, de la polyurie d'emblée. Cette oligurie s'accompagne d'une augmentation du poids de l'animal, fait prouvant (avec d'autres constatations) qu'il y a rétention d'eau dans les tissus sous l'influence du sucre qui s'y trouve fixé.

Absorption et élimination du sucre au cours de l'hyperglycémie expérimentale (166)

1° Au cours de l'hyperglycémie expérimentale chez le lapin, il existe une disproportion énorme entre les quantités de sucre ingérées (très considérables) et les quantités de sucre rejetées (très minimes) tant par les urines que par les fèces pendant la phase de tolérance. L'élimination du sucre par ces voies n'apparaît pas à cette période comme le moyen de défense le plus efficace ; mais elle devient plus importante dans la seconde période (intolérance, intoxication) alors que l'organisme lutte avec une difficulté croissante pour se débarrasser du sucre en excès.

2° Le lapin présente une tolérance remarquable pour le sucre ingéré ; la perméabilité de la muqueuse intestinale pour cette substance ne paraît pas modifiée chez le lapin accoutumé, au moins pendant la phase de tolérance.

Réactions de l'organisme au cours de l'hyperglycémie expérimentale
Pleurésie et ascite sucrées (167)

En présence de la tolérance remarquable du lapin pour le sucre *ingéré* et des quantités de cette substance nécessaires pour provoquer par cette méthode une glycosurie et une glycosentérie abondantes, il nous a paru utile de préciser les mécanismes de défense et d'utilisation mis en jeu par l'organisme aux diverses phases de l'hyperglycémie expérimentale et la part des différents organes intéressés à ce métabolisme.

Dans ce but, nous avons entrepris des recherches touchant la *teneur en sucre* et le *pouvoir glycolytique* des tissus, des organes et du sang à divers niveaux, la destinée du sucre, l'état de la *perméabilité rénale* et des glandes jouant un rôle dans la régulation de la glycémie.

Parmi les réactions générales qui se produisent au cours de l'hyperglycémie expérimentale, il y a lieu de signaler :

1° La fixation du sucre en certains points de l'organisme sous forme d'*épanchements liquides dans les séreuses*, plèvre et péritoine. Ce fait se trouve d'ailleurs en rapport avec une rétention aqueuse subie par les divers tissus, rétention mise en évidence par l'anurie ou l'oligurie et l'augmentation de poids de l'animal.

Il y a lieu, nous a-t-il semblé, de rapprocher ces épanchements pleuraux et ascitiques expérimentaux, des *pleurésies et ascites sucrées*, constatées quelquefois chez l'homme au cours du diabète, et peut-être ces données pourraient-elles engager à orienter dans une direction particulière la pathogénie de certains épanchements survenus chez les diabétiques.

2° En plus de cette fixation locale du sucre, on doit tenir compte du rôle joué par l'hyperfonctionnement des appareils régulateurs de la glycémie. En effet, après une période plus ou moins longue, les glandes régulatrices, en particulier le foie et le pancréas se montrent insuffisantes à leur tâche du fait de lésions profondes et ainsi s'explique que le sucre est, à ce stade, éliminé abondamment par les urines et les fèces. Ces altérations sont étudiées dans le travail suivant.

Il nous a paru qu'on devrait tenir compte également dans la pathogénie de cette glycosurie exagérée, de la diminution du pouvoir glycolytique du sang (mise en évidence par plusieurs dosages).

Altérations du foie et du pancréas sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale prolongée (152)

Sous l'influence de l'ingestion prolongée du sucre, on voit se produire chez l'animal des altérations profondes du foie, caractérisées essentiellement par l'augmentation de volume des éléments hépatiques et par la cytolyse protoplasmique. La désintégration cellulaire semble proportionnelle à la quantité de sucre ingérée. Ces lésions ne présentent pas, en elles-mêmes, un caractère de spécificité : ce sont celles, en effet, que l'on rencontre au cours d'intoxications diverses.

Par leur intensité, elles déterminent une insuffisance de l'organe, rendant compte de la diminution de tolérance pour les hydrates de carbone, et de la glycosurie plus considérable que présentent les animaux au bout d'un certain temps d'expérience. Ces altérations sont capables de régression et de réparation lorsque l'ingestion du sucre a été supprimée.

Il est possible, également, de mettre en évidence des altérations profondes du *pancréas*. Ces faits prouvent donc que, chez l'animal tout au moins, l'ingestion exagérée de sucre entraîne des lésions d'organes dont l'intégrité est nécessaire pour la régulation de la glycémie.

Les troubles des échanges et l'acidose par hyperglycémie (138)

L'étude des échanges, et en particulier des éliminations urinaires, fournit la raison des troubles de la nutrition observés. Alors que le sucre en excès est utilisé tout d'abord, les urines présentant leur alcalinité normale, on voit assez brusquement apparaître une véritable décharge alcaline qui est la preuve d'un début d'intoxication acide de l'organisme. L'animal lutte par ses réserves alcalines, par la chaux (élimination abondante de phosphate, carbonate, oxalate de chaux) puis s'établissent l'azoturie, l'ammoniurie, souvent considérables. En même temps, on constate l'amaigrissement, la dégénérescence des muscles, etc. Finalement, de l'acétone, de l'acide diacétique apparaissent dans les urines, celles-ci présentent une réaction acide et l'animal succombe.

Sous l'influence de l'ingestion prolongée de sucre peut donc se produire, chez le lapin, un véritable état d'acidose. La mauvaise utilisation, la transformation anormale des hydrates de carbone sont à la source de cette intoxication acide : d'autre part, on doit donner une place importante, parmi les acides à incriminer, à l'acide oxalique (oxalémie et oxalurie considérables.

Lésions osseuses et fractures spontanées chez le lapin sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale (158-159)

En 1897, chez des lapins ayant reçu plusieurs injections de solution sucrée (sans que glycosurie s'ensuive), le professeur Cassaet et son élève Beylot avaient constaté la production de fractures spontanées chez trois animaux sur quatre. D'autre part, on sait que pour le professeur Bouchard, au cours du diabète, pourrait se manifester une véritable ostéomalacie due à l'action décalcifiante d'acides anormalement abondants dans l'organisme. Nos expériences confirment ces notions.

Sur 20 animaux, trois ont présenté des fractures spontanées :

1° Fracture de la colonne vertébrale avec écrasement presque complet d'un corps vertébral (comme dans le mal de Pott), ayant entraîné pendant la vie une paraplégie totale *(fig. 43)*.

2° Fracture totale du tibia en son tiers moyen.

3° Fracture au niveau de la tête du fémur, véritable décollement épiphysaire comme on en rencontre dans le jeune âge.

Nous avons pu noter également, par l'étude radiographique et anato-

mique des os l'existence d'autres altérations : déformations costales, flexibilité anormale, légèreté et transparence exagérées, boursouflure et évidement des pièces osseuses *(fig. 44 et 45).*



Fig. 43. — Fracture spontanée de la colonne vertébrale chez le lapin sous l'influence de l'hyperglycémie expérimentale. (*V E.*, vertèbre effondrée).

L'étude, par une technique rigoureuse, de la ***teneur en chaux*** de ces os et des os des animaux témoins, nous a montré une diminution de la chaux du squelette, d'une part chez les animaux soumis à l'hyperglycémie mais n'ayant pas présenté de fracture (en moyenne 24 à 25 gr. de chaux % d'os

sec, contre 27 à 28 gr. pour les témoins); d'autre part, une perte calcique plus considérable encore chez les lapins atteints de fractures spontanées (22 à 23 gr. de chaux % d'os sec).



FIG. 44. — Déformations costales, boursouflures (A) de l'os sous l'influence de l'hyperglycémie chez le lapin.

Tous les animaux ne présentent pas ces lésions du squelette : celles-ci ne semblent pas proportionnelles à la quantité de sucre ingéré, mais se sont manifestées tout particulièrement chez les lapins ayant excrété, par les urines, une notable quantité de *carbonate, de phosphate* et surtout d'*oxalate de chaux*. Ces constatations et surtout la mise en évidence d'une *oxalurie* manifeste, jointes aux résultats de l'étude chimique de ces os, permettent d'affirmer que ces lésions du squelette à la suite de l'hyperglycémie prolongée, sont dues à une *véritable décalcification*.

Lésions osseuses et métabolisme de la chaux chez les diabétiques (171)

Deux observations cliniques jointes aux faits expérimentaux précédents nous ont permis d'étudier cette partie encore mal connue de la pathologie du diabétique.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un diabétique ayant présenté, en 7 ans, 5 fractures sous l'influence d'efforts, de traumatismes très minimes; dans le second une fracture de la rotule s'était produite spontanément. Ces deux sujets étaient atteints, en plus de leur glycosurie, d'oxalurie, d'oxalémie, de phosphaturie, et de calciurie notable.



Fig. 45 — Déformations costales et boursouflures osseuses (Radiographie).

Dans ce travail, nous avons étudié et mis en évidence successivement la pathogénie de la fragilité osseuse, due à la décalcification ; la cause de cette décalcification, qui réside en l'action des acides anormalement abondants chez le diabétique, surtout de l'acide oxalique, et ultérieurement de l'acétonémie. Nous avons enfin montré le rôle nocif de cette décalcification chez le diabétique et exposé les méthodes thérapeutiques qui peuvent être utilisées pour la prévenir ou la traiter lorsqu'elle a fait son apparition.

Les troubles de la fonction génitale chez les diabétiques. Leur pathogénie (135)

Dans une étude basée sur quarante faits cliniques et sur six observations anatomo-pathologiques personnels, nous avons envisagé les troubles de la fonction génitale chez les diabétiques et établi leur pathogénie, jusque là absolument incertaine. L'expérimentation nous a permis de fournir une confirmation complète et très nette de ces données tirées de la pathologie humaine.

Les conclusions de ce travail peuvent être ainsi résumées :

Il existe chez les diabétiques dans 60 à 70 % des cas chez la femme, et dans 80 % environ chez l'homme, des troubles de la fonction génitale. Ils sont caractérisés chez ce dernier par la stérilité sans impuissance, par l'impuissance sans anaphrodisie, mais le plus souvent par l'impuissance totale et rarement par l'exagération ou la déviation des fonctions génitales. Chez la femme, on peut constater des modifications qualitatives, quantitatives de la menstruation, de la dysménorrhée, de l'aménorrhée, de la stérilité. Cependant la grossesse est possible chez les diabétiques.

Ces troubles ne peuvent être considérés comme la résultante de l'épuisement de l'organisme, car ils se manifestent souvent d'une façon précoce et en dehors de toute cachexie. Ils ne semblent pas présenter de rapports avec le degré de la glycosurie.



Fig. 46. – Testicule d'homme normal.

On voit la coupe de plusieurs tubes séminifères remplis de cellules aux divers stades de la spermatogénèse ; présence de spermatozoïdes. Entre ces tubes (à gauche et en haut), espace lymphatique avec quelques cellules (à gauche et en bas), et nombreuses cellules interstitielles agglomérées en un volumineux amas. (*Microphot. Reichert : oculaire 2, objectif 5*).

Lorsque le diabète dure depuis longtemps déjà, les perturbations de la fonction génitale persistent, mais dans certains cas on peut constater le retour de l'activité génitale chez l'homme, de la menstruation chez la femme lorsqu'un traitement approprié a pu entraîner la disparition de la glycosurie peu de temps après son début.

Des *lésions importantes des glandes génitales* peuvent être mises en évidence au cours du diabète, en dehors de toute autre cause capable d'être intervenue pour les produire. Elles sont caractérisées par l'*atrophie et l'involution plus ou moins marquée de la glande séminale et de la glande interstitielle chez l'homme (fig. 46 et 47) ; du stroma ovarien et des follicules chez la femme.*

Ces modifications anatomiques, indice de l'insuffisance spermatique et diastématique, expliquent chez l'homme adulte l'infécondité et l'impuissance, et chez les sujets dont la croissance n'est pas terminée, les troubles squelettiques et généraux caractéristiques que l'on peut rencontrer, plus

marqués, chez les castrats. Les modifications structurales de l'ovaire rendent compte également des manifestations génitales présentées par les femmes diabétiques.

Expérimentalement, chez le lapin, par l'hyperglycémie prolongée pendant plusieurs semaines, on peut produire de pareilles lésions des glandes génitales mâle et femelle pouvant aller jusqu'à la stérilisation presque totale.

On ne peut dire actuellement que dans tous les cas, les troubles de la fonction génitale des diabétiques reconnaissent pour cause une lésion fonctionnelle ou anatomique des glandes sexuelles. Comme l'ont écrit Carnot et Baufle en traitant des syndromes d'hyperorchidie, il est, en effet, parfois difficile de distinguer en pareille matière le trouble glandulaire du trouble nerveux cérébral ou médullaire. Mais, les faits cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux que nous avons observés sont assez nets pour autoriser à conclure que les lésions des glandes sexuelles sont capables de jouer un rôle important sinon principal dans la pathogénie du syndrome génital chez les diabétiques.

Fig. 47. — Testicule d'homme diabétique.

Les tubes séminifères sont très altérés, leur paroi épaissie et sinueuse, leur lumière mal remplie par les assises cellulaires. Les divers éléments de la lignée spermatogénétique sont lésés, désordonnés ; pas de spermatozoïdes Pas de cellules interstitielles entre les tubes, mais abondant tissu conjonctif avec la coupe de deux vaisseaux également environnés de travées conjonctives. (*Microphot. Reichert : oculaire 2, objectif 5*).

Lésions des glandes génitales chez les animaux rendus expérimentalement glycosuriques (136)

Si les observations que nous avons réunies autorisent à penser que les lésions des glandes sexuelles jouent un rôle important dans la pathogénie du syndrome génital chez les diabétiques, pour conclure de façon absolument certaine, il faudrait des documents extrêmement nombreux. Or, ceux-ci sont assez rares ; mais l'expérimentation, par les résultats qu'elle

nous a fournis, permet d'accorder toute leur valeur aux constatations faites chez l'homme.

Nous avons fait ingérer à des lapins, pendant plusieurs semaines et tous les deux jours, des quantités de glucose telles qu'elles entraînent chaque



Fig. 48. — Tractus génital (vagin, utérus, trompes) de deux lapines (de même portée) dont l'une a été soumise à l'hyperglycémie prolongée. *Atrophie considérable du tractus génital de cette dernière* (taille moitié moindre).

fois une glycosurie manifeste. Ces expériences ont porté sur des mâles et femelles adultes et jeunes (deux mois), accompagnés de témoins de même sexe et de même portée. Nous avons observé ainsi des lésions très nettes

des glandes génitales, en sacrifiant les animaux à des âges divers et à des périodes plus ou moins éloignées du début de l'expérience.

I. — *Testicule.* Au point de vue de la *glande interstitielle,* on observe chez les animaux jeunes une diminution considérable et même l'absence presque complète de cellules interstitielles. Chez le lapin adulte, ces cellules sont lésées, dégénérées, et beaucoup en régression vers le type conjonctif simple.

Chez l'animal impubère, la structure des *tubes séminifères* reste au stade (ou aux environs) auquel elle se trouvait lorsque l'animal a été mis en expérience. La glande séminale conserve sa structure embryonnaire, c'est-à-dire que les tubes séminifères ne renferment que de grandes et de petites cellules germinatives, alors qu'ils devraient se trouver (comme chez les témoins) au stade de la préspermatogenèse. Chez l'adulte, les cellules séminales sont lésées et on y peut retrouver des caractères de dégénérescence observés dans le testicule d'homme diabétique.

II. *Ovaire.* Que l'animal soit jeune ou adulte, il y a altération de la *glande interstitielle.* Les cellules se présentent avec les caractères des cellules conjonctives jeunes, d'autres ont subi la dégénérescence graisseuse.

Les *follicules de de Graaf* subissent un arrêt dans leur évolution : on observe des follicules atrétiques, anormaux par leur structure et leur grand nombre ; ils ne paraissent pas pouvoir arriver à maturation et beaucoup dégénèrent au début même de leur évolution.

Ces altérations profondes des glandes génitales s'accompagnent, chez le mâle comme chez la femelle, d'un retard notable dans l'évolution du tractus génital ; par exemple, le vagin, l'utérus et les trompes restent infantiles et présentent une taille qui atteint à peine la moitié de celle qu'ils possèdent chez les témoins (*fig. 48*). D'autre part, l'aptitude à la fécondation est diminuée et même abolie chez le mâle, et la stérilité a été notée chez la plupart des femelles. Faits cliniques et faits expérimentaux sont donc entièrement en accord.

L'oxalémie et l'oxalurie au cours du diabète (155)

L'*oxalurie* n'est pas constante au cours du diabète. Le taux de l'acide oxalique urinaire était normal chez quatre et exagéré chez huit diabétiques. L'oxalurie semble se rencontrer surtout chez les diabétiques obèses, ou en coexistence avec l'insuffisance hépatique.

L'*oxalémie* était supérieure à la normale dans 6 cas sur 8 ; elle fut, deux fois très marquée chez des diabétiques qui peu après succombèrent (coma).

On peut produire l'oxalémie et l'oxalurie chez le lapin, par ingestion abondante de glucose.

L'oxalémie, comme le prouvent mieux encore les recherches expérimentales, entraine des troubles profonds dans l'organisme (déminéralisation,

perte en calcium), mis en évidence chez les diabétiques et les animaux rendus glycosuriques par la moindre résistance des tissus, les fractures spontanées, les lésions rénales, etc.

Il y a lieu d'appliquer, chez les diabétiques, un régime pauvre en corps engendrant l'acide oxalique, et surtout de lutter contre l'oxalémie par la reminéralisation et la reconstitution des réserves calciques.

Coma diabétique et médication alcalins intraveinsuse (137)

Nous trouvant en présence d'un diabétique à la période comateuse, nous avons obtenu une amélioration remarquable et inattendue de son état, sous l'influence de la médication alcaline intraveineuse, appliquée suivant la méthode préconisée par MM. Labbé et Carrié, Ratbery, Sicard et Salin.

Il s'agissait d'un diabétique présentant depuis plusieurs mois des signes de dénutrition, depuis plusieurs jours des symptômes prémonitoires du coma (faiblesse générale, somnolence, anorexie, diminution du volume des urines), et chez lequel l'abus des boissons alcooliques, la chaleur, entre autres causes, produisirent l'apparition brusque du coma. C'est alors que l'état comateux était complet (et qu'il semblait n'y avoir plus grande chance de voir le malade survivre à cette complication), mais *dans les toutes premières heures après son apparition*, que la médication alcaline intraveineuse a été appliquée (20 grammes de bicarbonate). L'amélioration, peu manifeste dans les quinze premières heures, s'est nettement établie après une seconde injection (15 grammes de bicarbonate), coïncidant avec l'apparition d'une véritable crise polyurique.

L'étude des modifications urinaires nous a permis de constater, en outre, des faits intéressants : diminution puis disparition de l'acétonurie et de la diacéturie, de l'ammoniurie considérable, retour à l'état normal de l'acidité urinaire auparavant très élevée, tous phénomènes coïncidant avec l'établissement d'une véritable polyurie. L'atténuation de la désassimilation protéique s'est manifestée nettement puisque, en un mois, grâce au régime alcalin, suivi ultérieurement, non seulement l'amaigrissement a cessé, mais ce malade a gagné près de deux livres de poids bien que son alimentation ait été peu abondante. Cette observation méritait d'être rapportée puisque, s'ajoutant aux faits antérieurs peu nombreux encore, elle prouvait que la médication alcaline intraveineuse est capable d'une heureuse influence, non seulement dans la phase prémonitoire du coma diabétique, mais même dans sa première période, au début de l'attaque comateuse confirmée.

IV

APPAREIL CIRCULATOIRE

Recherches cliniques et expérimentales sur le mécanisme de la bradycardie ictérique (130)

Les travaux modernes ayant montré que le pouls lent peut, non seulement relever d'une cause nerveuse, mais être causé souvent par une altération myocardique du faisceau de Hiss, il était intéressant de rechercher lequel des deux mécanismes intervient dans la pathogénie de la bradycardie ictérique. En effet, on possédait seulement quelques observations dues à Crouzon et Le Play, à Neusser et à Esmein, dans lesquelles la réaction à l'atropine, négative, avait fait conclure à une bradycardie d'origine myocardique.

1) Chez douze malades atteints d'ictère d'origines diverses, présentant un ralentissement très net du cœur (oscillant entre 40 et 60 pulsations par minute), l'épreuve de l'atropine, pratiqué à plusieurs reprises chez chaque sujet, nous a fourni les résultats suivants : dans huit cas, aucune modification ne se produisit dans le rythme du pouls ; dans trois cas, une accélération insignifiante de 4 à 6 pulsations, 8 au plus, se manifesta, et dans un cas seulement le pouls, de 60 à la minute atteignit 76 et même 80 pulsations (ictère catarrhal au début).

Ces constatations cliniques nous ont permis de conclure que la bradycardie ictérique est due surtout à l'intoxication du muscle cardiaque ; l'épreuve de l'atropine ayant été positive dans un cas d'ictère au début peut faire penser que dans une première phase, le ralentissement du pouls est dû surtout à une action sur l'appareil nerveux.

2) Les recherches expérimentales poursuivies chez le lapin ayant subi la ligature du cholédoque nous ont permis de constater :

a) Que l'injection d'atropine, la section des deux pneumogastriques, ne modifient pas sensiblemement le ralentissement du rythme cardiaque, constaté au début de l'ictère chez les animaux.

b) D'autre part, l'injection intra-veineuse, à des lapins, de sérum de malade atteint d'ictère avec bradycardie est capable de produire comme l'injection de sels biliaires, le ralentissement cardiaque après section des deux pneumogastriques.

c) Enfin, le même ralentissement du cœur isolé (cœur de grenouille), sous l'influence d'instillations de sels biliaires, est la preuve, avec les faits cliniques et expérimentaux précédents, que la bradycardie ictérique n'est pas produite nécessairemeat par l'intermédiaire des pneumogastriques, mais qu'elle est due surtout à une intoxication d'origine centrale, portant sur le cœur lui-même.

Les recherches publiées à ce sujet, en 1911, par MM. Lion et Lyon-Caen sont entièrement en accord avec les conclusions précédentes.

Pouls lent permanent par bradycardie totale d'origine nerveuse (175)

A la suite des communications de MM. Ratbery et Lion sur la bradycardie totale (1912) nous avons rapporté un cas clinique intéressant qui constitue un exemple typique de ces formes, très rares encore, du pouls lent permanent.

Il s'agissait d'un malade présentant un ralentissement permanent du pouls (40 à 46 pulsations à la minute), se plaignant de céphalée intense, localisée à la région occipitale, et atteint de surdité de l'oreille gauche. Tous ces phénomènes semblaient n'avoir fait leur apparition que deux mois environ avant l'arrivée du malade à la clinique, et l'aveu d'une syphilis non traitée nous confirma dans le diagnostic de *méningite syphilitique de la base*.

L'étude graphique des pulsations radiales, jugulaires et cardiaques nous permit d'affirmer qu'il s'agissait d'une *bradycardie totale* sans trace de dissociation auriculo-ventriculaire.

Sous l'influeace de l'ingestion d'un quart de milligramme d'*atropine*, le pouls s'éleva rapidement à 80, 90 et 110 pulsations et se maintint aux environs de 80 pulsations pendant huit heures environ. Cette épreuve de l'atropine très positive, fournit des résultats identiques à trois reprises différentes. Il s'agissait donc nettement d'un cas de *bradycardie totale d'origine nerveuse*.

Fait intéressant, sous l'influence du traitement mercuriel, en même temps que disparurent entièrement la céphalée, la surdité, le pouls reprit sa rapidité normale, si bien qu'après six injections d'huile grise, le nombre des pulsations s'élevait à 80 en moyenne par minute. Cette guérison en se maintenant dans la suite, et les études faites sur le pouls lent de ce malade

donnent à cette observation un intérêt particulier, en même temps qu'elles prouvent de façon absolument remarquable l'origine nerveuse (altérations du pneumogastrique d'origine syphilitique) de cette bradycardie totale.

Le nanisme cardiaque (153)

Quatre observations cliniques nous ont permis d'apporter une contribution personnelle à l'étude du nanisme cardiaque. Etant donné que les affections diverses du cœur et non pas seulement le rétrécissement mitral peuvent se rencontrer chez les sujets atteints de nanisme, il y a lieu de désigner celui-ci par l'expression plus générale de nanisme cardiaque, le nanisme mitral n'en constituant qu'une variété. Nous avons rapporté ainsi trois faits de nanisme à l'origine duquel on pouvait incriminer le rétrécissement mitral pur, une symphyse péricardique, l'aplasie cardio-vasculaire.

Les *formes cliniques* sous lesquelles se présente le nanisme sont variables : *nanisme simple, nanisme avec infantilisme*, caractérisé par l'adjonction des signes d'insuffisance des glandes génitales, *nanisme myxœdémateux*, lorsque le nanisme est compliqué d'insuffisance thyroïdienne.

Nous avons insisté sur la description de ces formes, nos observations constituant de très beaux exemples de chacune d'elles.

Nous avons longuement envisagé les *relations pathogéniques* pouvant exister entre le nanisme et les affections cardiaques. Si on peut conclure qu'il y a un nanisme d'origine syphilitique comme un nanisme d'origine tuberculeuse, sans lésion cardiaque ; si, d'autre part, ces deux tares héréditaires, syphilis et tuberculose, sont capables de produire à elles seules une lésion cardiaque avec nanisme, on doit cependant admettre qu'une lésion du cœur, survenant avant que le développement complet de l'organisme soit terminé, peut être le seul facteur à incriminer dans la pathogénie des troubles de la croissance. A ce sujet, nous avons rapporté une observation très démonstrative, dans laquelle on voit qu'un homme de 21 ans, ayant eu un développement normal jusqu'à l'âge de 13 ans, a été fixé pour ainsi dire dans la constitution qu'il possédait à cet âge, par l'établissement d'une lésion mitrale d'origine rhumatismale.

Comment doit-on, aujourd'hui, interpréter les diverses modalités sous lesquelles se présente le nanisme cardiaque ? L'organisme en voie d'évolution peut s'adapter à la diminution de la ration sanguine à laquelle il a normalement droit : la croissance se fait, mais elle est ralentie et l'influence de ses perturbations se manifeste également sur tous les tissus, osseux, glandulaires, etc., c'est le *nanisme simple*. L'accentuation des troubles de la croissance, l'apparition d'un *nanisme compliqué* d'infantilisme, de myxœ-

dème est la preuve d'une atteinte plus profonde, non seulement généralisée aux organes, au squelette, mais aussi particulièrement localisée à certaines glandes. Il est, en effet, nécessaire, comme nous en avons fourni la démonstration, de tenir compte dans la pathogénie du nanisme cardiaque (dans certains cas tout au moins), de troubles dans la sécrétion et même de *lésions des glandes à sécrétion interne*, tout particulièrement de celles qui tiennent sous leur dépendance le développement, la croissance régulière et harmonique de l'organisme.

Ces notions sont importantes au point de vue du traitement. A côté des règles hygiéniques et thérapeutiques suivies au cours des cardiopathies, on devra appliquer, lorsque la syphilis peut être en cause, le traitement spécifique et enfin adjoindre l'opothérapie par des extraits appropriés à chaque cas ou par des extraits associés. Cette dernière médication nous a fourni, en effet, des résultats très encourageants.

L'athérome aortique chez les animaux (157)

Nous avons poursuivi, sur cette question encore peu étudiée, une série de recherches intéressantes non pas seulement au point de vue de la constatation de l'athérome, relevé avec une fréquence plus ou moins grande dans les diverses espèces animales, mais également en ce qui concerne l'étiologie de ces altérations, les rapports qu'elles présentent au point de vue structural avec l'athérome humain.

Nous avons établi que l'athérome aortique existe aussi bien chez les animaux domestiques que chez les animaux sauvages. Les altérations vasculaires sont particulièrement fréquentes chez les herbivores, chez le lapin et surtout le lièvre. Les lésions observées sont, macroscopiquement, comparables à celles qu'on constate chez l'homme, surtout si l'on envisage les gros animaux (sanglier, cerf, cheval). L'athérome spontané est également comparable à l'athérome obtenu expérimentalement par l'action de diverses substances (adrénaline, etc.).

Ces faits sont donc intéressants, tant au point de vue de la pathologie animale que de la pathologie humaine. Si l'on n'envisage que la *question des régimes*, ils engageraient à penser que le régime carné, rendu bien souvent responsable des altérations vasculaires survenues chez l'homme, est, tout au moins à lui seul, chez l'animal, moins nocif qu'on le pense.

Réciproquement, que l'alimentation végétale préconisée dans l'artériosclérose est celle qn'ont les animaux présentant au maximum des lésions aortiqnes.

V

TRAVAUX DIVERS

PARASITOLOGIE

La dysenterie à Lamblia [*Lamblia intestinalis*] (147)

Au cours de recherches faites chez une série de dysentériques, nous avons pu observer un malade dans les évacuations intestinales duquel il a été possible de reconnaitre la préseace d'un parasite flagellé, le *Lamblia intestinalis* Lambl. Dans un assez long mémoire, j'ai étudié avec M. Jannin ce parasite, et son rôle pathogène, en particulier dans la dysenterie.

Nous avons tout d'abord envisagé la *morphologie* de ce parasite qui se trouvait en abondance dans les selles du malade (60 à 100 par champ microscopique). Nous avons insisté sur ses caractéristiques, en particulier sur celles qui permettent de distinguer le *Lamblia intestinalis* Lambl. du *Cercomonas hominis* Dav. (*voir planche VIII, fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6*) et sur ses affinités avec d'autres Flagellés, *Hexamitus intestinalis* Auct., *Giardia alata* Kunstl. et Gineste (*voir planche VIII, fig. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9*).

Mode de contage. — Etant donné l'habitat, la dissémination du *Lambia*, on doit penser que l'homme s'infecte en avalant l'eau souillée des kystes renfermant le parasite ; la coque du kyste est détruite par les sucs digestifs : les jeunes Lamblies mises ea liberté se fixent sur les parois de l'intestin grêle. L'homme peut véhiculer la Lamblie en des points très éloignés du pays d'origiae : ce qui est mis en évidence par notre observation, daas laquelle le malade vraisemblablement infecté en Indo-Chine, transporte ses parasites en France et présente après des années des Lamblies toujours abondantes dans ses déjections.

Rôle pathogénique de Lamblia. — Il est quelques rares observations dans lesquelles on a constaté la présence de la Lamblie dans les selles, chez l'homme : elle a été trouvée dans tous les points du tube digestif présentant d'une façon normale ou accidentelle une réaction alcaline

La Dysenterie à Lamblia (*Lamblia intestinalis*)

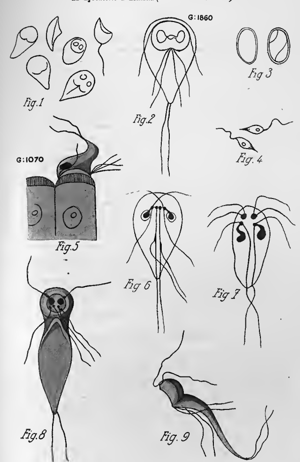


FIG. 1. — Différents aspects de *Lamblia* dans les selles, suffisant au diagnostic.
FIG. 2. — *Lamblia intestinalis* vu de face.
FIG. 3. — Kystes provenant du gros intestin.
FIG. 4. — *Cercomonas hominis* Dav.
FIG. 5. — *Lamblia* vu de profil sur une cellule parasitée.
FIG. 6. — *Lamblia intestinalis* (Structure nucléaire).
FIG. 7. — *Hexamitus intestinalis* (Structure nucleaire).
FIG. 8 et 9. — *Giardia alata* Kunstl. et Gineste.

(bouche, estomac, intestin grêle). Après avoir étudié et critiqué les divers faits cliniques, nous avons envisagé, en nous basant également sur nos recherches personnelles, le rôle pathogénique de la Lamblie dans certains cas de dysenterie.

Tout d'abord, on doit reconnaître que le *Lamblia* présente les caractères anatomiques d'un vrai parasite ; d'autre part, s'il peut se rencontrer chez des sujets, sains en apparence, c'est toujours en faible quantité. Au contraire, dans les intestins malades, il pullule ; chez notre malade ce parasite était extrêmement abondant, alors que n'existait aucun autre être vivant pouvant expliquer la diarrhée persistante (absence d'amibes, de protozoaires, pas de bacille dysentérique, etc.).

Il est possible que le *Lamblia* ne puisse, à lui seul, causer une dysenterie chez un sujet à intestin normal ; mais si l'intestin est antérieurement lésé, le parasite trouvant une surface ulcérée propice à son développement entretient l'infection, entrave le processus de cicatrisation. Le cas clinique que nous avons étudié constitue une preuve remarquable en faveur de cette conception ; à la dysenterie d'origine inconnue a succédé, une infection secondaire dans la production de laquelle le *Lamblia* seul paraissait pouvoir être incriminé.

L'exactitude de ces conclusions a été, d'ailleurs, *récemment entièrement vérifiée*. Le malade ayant succombé, il a été possible de déceler dans la muqueuse de l'intestin, au fond d'ulcérations, un grand nombre de *Lamblia*, ayant pénétré jusqu'aux couches musculaires. Cette étude des lésions et de l'action locale du parasite a été faite par MM. Fairise et Jannin dans un intéressant mémoire. Ainsi se trouve nettement établie l'existence, chez l'homme, d'un rôle pathogène de *Lamblia intestinalis*.

Ankylostomase et ictère hémolytique (173)

Nous avons résumé précédemment ce travail, en insistant plus particulièrement sur l'ictère hémolytique et les lésions anatomo-pathologiques entraînés par l'ankylostomose. Nous ne saurions revenir ici sur ce sujet ; il y a lieu, cependant, au point de vue parasitologique, de souligner l'intérêt que présentait ce cas clinique. Il s'agit là, en effet, d'une forme évolutive rare de l'ankylostomose, affection qui n'est pas, en général, mortelle dans nos contrées.

MÉDECINE LÉGALE ET INTOXICATIONS

L'examen médico-légal des taches de sang par l'anaphylacto-réaction (132)

Quelques auteurs étrangers (Thomson, Uhlenhuth et Haendel) avaient déjà montré l'intérêt que l'anaphylaxie pouvait présenter au point de vue médico-légal; ils avaient pensé qu'il y aurait peut-être là une méthode capable d'être utilisée par le médecin légiste pour la reconnaissance des liquides organiques à examiner.

A la suite du premier travail publié à ce sujet en France par MM. Minet et Leclercq, nous avons fait un certain nombre de recherches expérimentales dans le but de fixer le médecin légiste sur la valeur de cette méthode de diagnostic en cherchant tout particulièrement à répondre à ces trois questions qui nous paraissaient de première importance :

1° La réaction de l'anaphylaxie permet-elle de fournir des résultats précis et nets pour le diagnostic des taches de sang et de leur origine, et les altérations subies par le sang sont-elles capables d'influencer cette réaction?

2° Cette réaction est-elle spécifique?

3° Peut-elle être utilisée par tous et dans quelles conditions son application pratique peut-elle se faire?

Les conclusions de cette étude, présentées au 1er Congrès de médecine légale de France, peuvent être résumées de la façon suivante :

1° La méthode anaphylactique (*anaphylacto-réaction*) est capable de donner des renseignements nets et précis ; elle est très sensible, et non seulement une dose infinitésimale de sang normal peut être ainsi décelée, mais on peut également constater un résultat positif en utilisant des taches de sang très anciennes, altérées, souillant vêtements, planches, etc., telles qu'on en rencontre dans la pratique médico-légale.

2° Au point de vue de sa spécificité, elle permet de distinguer le sang humain des taches de sang d'autres espèces animales, porc, poule, mouton, etc. Mais cette spécificité n'est pas absolue, puisque la réaction peut être positive chez des cobayes préparés avec du sang de singe. Cependant cette absence de spécificité au point de vue du sang de singe ne semble guère capable de diminuer, *en pratique*, l'utilité de cette méthode.

3° La technique de l'anaphylacto-réaction telle que nous l'avons indiquée est facile à suivre ; elle est d'une application suffisamment pratique pour que le médecin légiste en retire de sérieux avantages et d'utiles indications.

Etude sur l'intoxication par les champignons (154, 172)

A l'occasion de plusieurs cas d'intoxication par les champignons nous avons poursuivi une série d'études cliniques et expérimentales, tendant à fixer le médecin sur la pathogénie de certains symptômes, et sur le moyen de les combattre. Nous avons établi ainsi l'existence d'ictères hémolytiques, dus à l'action hémolysante de produits toxiques contenus non seulement dans des champignons, considérés comme plus ou moins vénéneux, mais également dans d'autres réputés comestibles. Ces faits ont été, d'ailleurs, développés dans un chapitre précédent.

D'autre part, nous avons pu déceler et caractériser dans un champignon, *Pleurotus porrigens* Pers., la présence d'*acide cyanhydrique*. Ce fait est intéressant car la constatation d'acide cyanhydrique n'a été que très rarement faite chez les champignons.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

I. — GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

II. — RECHERCHES SUR LE DIABÈTE & LES GLYCOSURIES

III. — APPAREIL CIRCULATOIRE

IV. — APPAREIL RESPIRATOIRE

V. — SYSTÈME NERVEUX

VI. — MALADIES INFECTIEUSES

DEUXIÈME PARTIE

(1910-1913)

I. — GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

II. — L'HÉMOLYSE ET LES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

III. — RECHERCHES SUR LE DIABÈTE ET LES GLYCOSURIES

IV. — APPAREIL CIRCULATOIRE

V. — TRAVAUX DIVERS